

Sous la direction de
Marc-Louis Bourgeois
Christian Gay • Chantal Henry
Marc Masson

Collection PSYCHATRIE dirigée par le Professeur Jean-Pierre Olié

LES TROUBLES BIPOLAIRES

Médecine Sciences
Publications

Lavoisier

LES TROUBLES BIPOLAIRES

Dans la même collection

Les thymorégulateurs, par H. VERDOUX
Les antipsychotiques, par P. THOMAS
Les antidépresseurs, par E. CORRUBLE
Les troubles anxieux, par J.-Ph. BOULENGER et J.-P. LÉPINE
Les personnalités pathologiques, par J.-D. GUELFY et P. HARDY
L'autisme : de l'enfance à l'âge adulte, par C. BARTHÉLÉMY et F. BONNET-BRILHAULT
Psychiatrie de l'enfant, par A. DANION-GRILLIAT et C. BURSZTEJN
Pathologies schizophréniques, par J. DALERY, Th. D'AMATO et M. SAOUD
Les états dépressifs, par M. GOUEMAND
Suicides et tentatives de suicide, par Ph. COURTET
Psychiatrie de la personne âgée, par J.-P. CLÉMENT

Dans la collection « Cahiers Sainte-Anne »

Troubles d'apprentissage chez l'enfant, par É. LENOBLE et D. DURAZZI
Surdité et santé mentale, par C. QUÉREL
Regards périphériques sur l'autisme, par Y. CONTEJEAN et C. DOYEN
L'accueil familial thérapeutique pour adulte. Des familles qui soignent ?, par P. BARREAU, O. DUPUY, B. GADEYNE,
B. GARNIER et A. VELASCO
Santé mentale et précarité. Aller vers et rétablir, par J.-P. ARVEILLER et A. MERCUEL

Dans d'autres collections

Traité européen de psychiatrie et de psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent, par P. FERRARI et O. BONNOT
Traité de psychiatrie, par M.G. GELDER
Livre de l'interne en psychiatrie, par J.-P. OLIÉ, Th. GALLARDA et E. DUAUX
Cas clinique en psychiatrie, par H. LOÛ et J.-P. OLIÉ
Psychopharmacologie essentielle, par S.M. STAHL
Psychopharmacologie essentielle : le guide du prescripteur, par S.M. STAHL
Traité d'addictologie, par M. REYNAUD
Addiction au cannabis, par M. REYNAUD et A. BENYAMINA
Addiction à la cocaïne, par L. KARILA et M. REYNAUD
Guide pratique de thérapie cognitive et comportementale dans les troubles liés à l'usage de cocaïne ou de drogues
stimulantes, par L. KARILA et M. REYNAUD
Thérapies cognitives et comportementales et addictions, par H. RAHOUI et M. REYNAUD
Stress, pathologie et immunité, par J.-M. THURIN et N. BAUMANN
Psychologie, par D. MYERS

Principes de médecine interne Harrison, par D.L. LONGO, A.S. FAUCI, D.L. KASPER, S.L. HAUSER, J.L. JAMESON et
J. LOSCALZO
Traité de médecine, par P. GODEAU, S. HERSON et J.-Ch. PIETTE
La petite encyclopédie médicale Hamburger, par M. LEPORRIER
Guide du bon usage du médicament, par G. BOUVENOT et C. CAULIN
Le Flammarion médical, par M. LEPORRIER
Dictionnaire français-anglais/anglais-français des termes médicaux et biologiques et des médicaments, par G.S. HILL
L'anglais médical : *spoken and written medical english*, par C. COUDÉ et X.-F. COUDÉ

Collection Psychiatrie dirigée par le Professeur Jean-Pierre Olié
Professeur de Psychiatrie à l'université Paris-Descartes,
Chef de service à l'hôpital Saint-Anne, Paris

Marc-Louis BOURGEOIS

Chantal HENRY

Christian GAY

Marc MASSON

LES TROUBLES BIPOLAIRES

Préface de Guy GOODWIN

Médecine Sciences
Publications

<http://www.editions.lavoisier.fr>

Direction éditoriale : Fabienne Roulleaux

Édition : Béatrice Brottier

Secrétariat d'édition : Caroline Chevalier

Couverture : Isabelle Godenèche

Fabrication : Estelle Perez

Composition : Softwin, Bucarest

Impression et brochage : EMD, Lassay-les-Châteaux

ISBN : 978-2-257-20565-0

© 2014, Lavoisier, Paris

LISTE DES COLLABORATEURS

.....

- AGOUB Mohamed, Professeur de Psychiatrie, centre psychiatrique universitaire Ibn Rochd, Casablanca.
- ANDRÉ Christophe, Praticien hospitalier attaché, service hospitalo-universitaire de Santé mentale et de Thérapeutique, hôpital Sainte-Anne, Paris.
- ASTRUC Bernard, Psychiatre, Eutelmed, Paris.
- AUBIN Valérie, Chef du service de Psychiatrie, centre hospitalier Princesse Grace, Monaco.
- AUBRY Jean-Michel, Professeur ordinaire, Médecin-Chef du service des Spécialités psychiatriques, hôpitaux universitaires de Genève.
- AZORIN Jean-Michel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie adulte, pôle SOLARIS, hôpital Sainte-Marguerite, CHU, Marseille.
- BARDE Michaël, Chef de clinique-Assistant, service de Psychiatrie, hôpital Fernand-Widal, Paris.
- BELLIVIER Frank, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie, hôpital Fernand-Widal, Paris.
- BELZEAUX Raoul, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie adulte, pôle SOLARIS, hôpital Sainte-Marguerite, CHU, Marseille.
- BÉNÉZECH Michel, Professeur des Universités, Expert judiciaire honoraire, Bordeaux.
- BERTSCHY Gilles, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Inserm U1114 ; service de Psychiatrie II, hôpitaux universitaires de Strasbourg.
- BLANDIN Élise, Chef de clinique-Assistant, centre de Psychiatrie et Neurosciences, Inserm U894 ; clinique des Maladies mentales et de l'Encéphale, hôpital Sainte-Anne, Paris.
- BOTTAI Thierry, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie générale, centre hospitalier de Martigues.
- BOUDEBESSE Carole, Praticien hospitalier, centre expert FondaMental Troubles bipolaires, pôle universitaire de Psychiatrie, hôpital Albert-Chenevier, Créteil.
- BOURGOIS Marc-Louis, Professeur des Universités, Bordeaux.
- BOUVARD Manuel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, pôle universitaire de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, hôpital Charles-Perrens, Bordeaux.
- BRUNELLE Julie, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
- CARVALHO Julien de, Psychiatre, université Paris-Descartes, hôpital Sainte-Anne, Paris.
- CHEVRIER François, Praticien hospitalier, pôle de Psychiatrie universitaire de l'adulte, centre hospitalier Charles-Perrens, Bordeaux.
- CHOUCHA Walid, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie d'adultes, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
- CLÉRY-MELIN Philippe, Psychiatre, clinique du Château de Garches.
- COCHET Barbara, Psychologue clinicienne, centre expert FondaMental Troubles bipolaires, pôle universitaire de Psychiatrie, hôpital Albert-Chenevier, Créteil.
- COHEN David, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
- CONSOLI Angèle, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
- COURTET Philippe, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Inserm U1061, université de Montpellier ; département Urgences et Post-Urgences psychiatriques, hôpital Lapeyronie, CHU, Montpellier.
- CROCQ Marc-Antoine, Praticien hospitalier, maison des Adolescents du Haut-Rhin, Mulhouse ; centre hospitalier, Rouffach.
- CUCHE Henry, Psychiatre, clinique du Château de Garches.
- DABAN-HUARD Claire, Psychologue, centre expert FondaMental Troubles bipolaires, pôle universitaire de Psychiatrie, hôpital Albert-Chenevier, Créteil.

- DALLAY Dominique, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, pôle de Gynécologie-Obstétrique et Reproduction, CHU, Bordeaux.
- DAVELUY Amélie, Praticien hospitalier, centre de Pharmacovigilance, service de Pharmacologie, CHU, Bordeaux.
- DEL CUL Antoine, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
- DELAVEST Marine, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie, hôpital Fernand-Widal, Paris.
- DENARD Sophie, Praticien hospitalier, pôle de Psychiatrie universitaire de l'adulte, centre hospitalier, Charles-Perrens, Bordeaux.
- DESAGE Alain, Praticien hospitalier, centre expert FondaMental Troubles bipolaires, centre hospitalier Charles-Perrens, Bordeaux.
- DOUKHAN Raphaël, Psychiatre, pôle de Psychiatrie, hôpital Albert-Chenevier, CHU, Créteil.
- DRANCOURT Noémie, Chef de clinique-Assistant, pôle de Psychiatrie, hôpital Albert-Chenevier, CHU, Créteil.
- DUPONT Sophie, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service du SSR de Neurologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
- ETAIN Bruno, Praticien hospitalier, centre expert FondaMental Troubles bipolaires, pôle universitaire de Psychiatrie, hôpital Albert-Chenevier, Créteil.
- FOSSATI Philippe, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie d'adultes, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
- FRANC Nathalie, Praticien hospitalier, service de Médecine psychologique pour enfant et adolescent, hôpital Saint-Éloi, CHU, Montpellier.
- FREXINOS Michel, Praticien attaché, service de Psychiatrie, hôpital Purpan, CHU, Toulouse ; clinique d'Aufrery, Balma.
- GAILLARD Raphaël, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, université Paris-Descartes ; service hospitalo-universitaire de Santé mentale et de Thérapeutique, hôpital Sainte-Anne, Paris.
- GARD Sébastien, Praticien hospitalier, centre expert FondaMental Trouble bipolaire, centre hospitalier Charles-Perrens, Bordeaux.
- GAY Christian, Psychiatre, clinique du Château de Garches.
- GAY Olivier, Psychiatre, Inserm U894 ; service hospitalo-universitaire de Santé mentale et de Thérapeutique, hôpital Sainte-Anne, Paris.
- GEOFFROY Pierre Alexis, Psychiatre, centre expert FondaMental Troubles bipolaires, pôle universitaire de Psychiatrie, hôpital Albert-Chenevier, Créteil.
- GÉRARD Alain, Psychiatre, Paris.
- GERVAIS Anna, Praticien hospitalier, établissement public de santé Erasme, Anthony.
- GIACHETTI Raphaël, Psychiatre, Clinique d'Aufrery, Balma.
- GINDRE Claire, Psychiatre, Paris.
- GOODWIN Guy M., W.A. Handley Professor of Psychiatry, University Department of Psychiatry, University of Oxford.
- GORWOOD Philip, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Inserm U894 ; clinique des Maladies mentales et de l'Encéphale, hôpital Sainte-Anne, Paris.
- GOUEMAND Michel, Professeur émérite des Universités, université de Lille II ; maison médicale des Prés, Villeneuve-d'Ascq.
- GOURION David, Psychiatre, Paris.
- GUELFY Julien-Daniel, Professeur des Universités, université Paris-Descartes ; Clinique des Maladies mentales et de l'Encéphale, hôpital Sainte-Anne, Paris.
- GUILLAUME Sébastien, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Inserm U1061, université de Montpellier ; département d'Urgences et Post-Urgences psychiatriques, hôpital Lapeyronie, CHU, Montpellier.
- HAMDANI Nora, Praticien hospitalier, Inserm U955 ; pôle universitaire de Psychiatrie, hôpital Albert-Chenevier, Créteil.
- HENRY Chantal, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, pôle de Psychiatre, hôpital Albert-Chenevier, CHU, Créteil.
- HOUENOU Josselin, Praticien hospitalier, Inserm U955 ; pôle universitaire de Psychiatrie, hôpital Albert-Chenevier, Créteil ; plateforme de Neuro-imagerie, CEA Saclay, Gif-sur-Yvette.

- JAMAIN Stéphane, Chargé de recherche, Inserm U955.
- JONAS Carol, Praticien hospitalier, Médecin légiste, Docteur en droit, service de Psychiatrie A, CHU, Tours.
- JOST Florence, Psychiatre, Paris.
- KREBS Marie-Odile, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Inserm U894 ; service hospitalo-universitaire de Santé mentale et de Thérapeutique, hôpital Sainte-Anne, Paris.
- LAMBOTTE Marie-Claude, Psychanalyste, Professeur de Psychologie, université Paris 13.
- LE BIHAN Patrick, Praticien hospitalier, unité pour Malades difficiles, Cadillac.
- LEBOYER Marion, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, pôle universitaire de Psychiatrie, hôpital Albert-Chenevier, Créteil.
- LEDUC Alexandra, Psychologue, centre expert FondaMental Troubles bipolaires, pôle universitaire de Psychiatrie, hôpital Albert-Chenevier, Créteil.
- LÉPINE Jean-Pierre, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie adultes, hôpital Fernand-Widal, Paris.
- LIMOSIN Frédéric, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, université Paris-Descartes ; service de Psychiatrie de l'adulte et du sujet âgé, hôpitaux universitaires Paris Ouest, hôpital Corentin-Celton, Issy-les-Moulineaux.
- LIPSON-GLICK Rachel, Clinical Professor, department of Psychiatry, University of Michigan Medical School.
- LORCA Pierre-Michel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie B, CHU, Clermont-Ferrand.
- LOFTUS Joséphine, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie, centre hospitalier Princesse Grace, Monaco.
- LÔO Henri, Consultant des Hôpitaux, membre de l'Académie nationale de médecine, Professeur des Universités, université Paris-Descartes ; service hospitalo-universitaire de Santé mentale et de Thérapeutique, hôpital Sainte-Anne, Paris.
- MALHI Gin, Professeur de Psychiatrie, John Cade Clinic, Sydney Medical School, University of Sidney.
- MALLET Luc, Psychiatre, Directeur de recherche Inserm, institut du Cerveau et de la Moelle, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
- MANETTI Aude, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie de l'adulte et du sujet âgé, hôpitaux universitaires Paris Ouest, hôpital Corentin-Celton, Issy-les-Moulineaux.
- MASSON Marc, Psychiatre, clinique du Château de Garches.
- MAURAS Thomas, Chef de clinique-Assistant, service de Psychiatrie, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
- M'BAILARA Katia, Maître de conférences en Psychologie, Psychologue clinicienne, université Bordeaux-Segalen ; centre hospitalier, Charles-Perrens, Bordeaux.
- MILHIET Vanessa, Chef de clinique-Assistant, département de Psychiatrie de l'enfant et de l'Adolescent, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
- MIRABEL-SARRON Christine, Praticien hospitalier, clinique des Maladies mentales et de l'Encéphale, hôpital Sainte-Anne, Paris.
- MOUSSAOUI Driss, Professeur de Psychiatrie, centre psychiatrique universitaire Ibn Rochd, Casablanca.
- OLITÉ Émilie, Chef de clinique-Assistant, Inserm U1061, université de Montpellier ; département d'Urgences et Post-Urgences psychiatriques, hôpital Lapeyronie, CHU, Montpellier.
- POCHARD Frédéric, Psychiatre, clinique du Château de Garches.
- PROVENCHE Martin D., Professeur agrégé, école de Psychologie, université de Laval, Québec.
- PULL Charles, Professeur de Psychiatrie, centre hospitalier, Luxembourg.
- PURPER-OUAKIL Diane, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Médecine psychologique pour enfant et adolescent, hôpital Saint-Éloi, CHU, Montpellier.
- RADAT Françoise, Psychiatre, clinique des Pins, Pessac.
- RAFFAITIN Frédéric, Psychiatre, Paris.
- RAUST Aurélie, Psychologue, centre expert FondaMental Troubles bipolaires, pôle universitaire de Psychiatrie, hôpital Albert-Chenevier, Créteil.
- REBOLA Muriel, Praticien hospitalier, pôle de Pédiatrie, hôpital Pellegrin, Bordeaux.
- SAMALIN Ludovic, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie B, CHU, Clermont-Ferrand.
- SARRAZIN Samuel, Psychiatre, pôle universitaire de Psychiatrie, hôpital Albert-Chenevier, Créteil.
- SCETBON Rudy, Psychiatre, pôle universitaire de Psychiatrie, hôpital Albert-Chenevier, Créteil.

- SCHÜRHOFF Franck, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, pôle universitaire de Psychiatrie, hôpital Albert-Chenevier, Créteil.
- SEHUSTER Jean-Pierre, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie de l'adulte et du sujet âgé, hôpitaux universitaires Paris Ouest, hôpital Coirentin-Celton, Issy-les-Moulineaux.
- SCOTT Jan, Professor, Academic Psychiatry, Institute of Neuroscience, Newcastle University.
- SENON Jean-Louis, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, université de Poitiers ; pôle de Psychiatrie, centre hospitalier Henri-Laborit, CHU, Poitiers.
- SLAMA Frédéric, Praticien hospitalier, pôle universitaire de Psychiatrie, hôpital Albert-Chenevier, Créteil.
- SPORTICHE Sarah, Praticien hospitalier, centre expert FondaMental Trouble bipolaire, service de Psychiatrie, hôpital Fernand-Widal, Paris.
- SUTTER-DALLAY Anne-Laure, Praticien hospitalier, Inserm U657, université Bordeaux-Segalen ; pôle universitaire de Psychiatrie adulte-réseau de Psychiatrie périnatale, centre hospitalier Charles-Perrens, Bordeaux.
- SWARTZ Holly A., Assistant Professor of Psychiatry, University of Pittsburgh School of Medicine, Western Psychiatric Institute and Clinic.
- SWENDSEN Joël, Psychologue, Directeur de recherche, CNRS UMR 5287, université Bordeaux-Segalen.
- TAMOZA Ryad, Praticien hospitalier, Inserm U940, hôpital Saint-Louis, Paris.
- THOMAS Pierre, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie, Médecine légale et Médecine en milieu pénitentiaire, CHRU, Lille.
- THOUMY Anne-Laure, Praticien attaché, pôle universitaire de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, centre hospitalier Charles-Perrens, Bordeaux.
- TORRENT Carla, Psychologue, Hospital Clinic de Barcelona, Program de Trastorno Bipolar, Barcelone.
- TOURNIER Marie, Maître de conférences des Universités, Praticien hospitalier, Inserm U657, université Bordeaux-Segalen ; pôle de Psychiatrie universitaire de l'adulte, centre hospitalier, Charles-Perrens, Bordeaux.
- VERDOUX Hélène, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Inserm U657, université Bordeaux-Segalen ; pôle de Psychiatrie universitaire de l'adulte, centre hospitalier, Charles-Perrens, Bordeaux.
- VOYER Mélanie, Praticien hospitalier, Médecin légiste, unité de Consultation médicopsychologique, centre hospitalier Henri-Laborit, CHU, Poitiers.
- WEIBEL Sébastien, Praticien hospitalier, Inserm U1114 ; service de Psychiatrie II, CHU, Strasbourg.

TABLE DES MATIÈRES

.....

Préface , par G. GOODWIN (traduction française par M. BRUN)	XXXI
Avant-propos , par M.-L. BOURGEOIS, C. GAY, C. HENRY et M. MASSON	XXXIII

ÉVOLUTION DES IDÉES JUSQU' AUX CLASSIFICATIONS ACTUELLES

Chapitre 1. Troubles maniaco-dépressifs et bipolaires :	
historique du concept , par M.-A. CROCC	3
Origines gréco-romaines	3
Époque classique	4
Aube de la psychiatrie moderne	4
Emil Kraepelin et la définition d'une maladie	5
Le concept de maladie maniaco-dépressive chez les contemporains et les successeurs de Kraepelin	7
Chapitre 2. Dichotomie unipolaire-bipolaire et spectre bipolaire	
dans les troubles de l'humeur , par M.-L. BOURGEOIS	10
Fondements actuels de la dichotomie	10
Propositions de subdivision des troubles bipolaires	11
Indices de polarité	13
Notion de spectre bipolaire	13
Cyclicité et polarité clinique	14
Chapitre 3. Classification des troubles bipolaires : de la CIM-9 à la CIM-11	
et du DSM-III au DSM-5 , par C.B. PULL	17
Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM)	17
DSM-III	17
DSM III-R	18
DSM-IV	18
DSM-IV-TR	19
DSM-5	20
Classification internationale des maladies (CIM)	20
CIM-9	20
CIM-10	21
CIM-11	21
Troubles bipolaires et psychiatrie française	22
Classification de l'Inserm et manuel d'Henri Ey	22

Abandon de la classification de l'Inserm.	23
Acceptation des nouvelles classifications en France	23
Dans l'attente de la CIM-11.	23

Chapitre 4. Troubles bipolaires et schizophrénie : troubles distincts ou continuum ?

par F. SCHÜRHOFF 25

Naissance de la dichotomie entre troubles bipolaires et schizophrénie.	25
Sur quels critères s'appuie cette dichotomie et pourquoi dure-t-elle depuis plus de 100 ans ?	25
Remises en cause de la dichotomie kraepelinienne au fil du temps	26
La dichotomie kraepelinienne à la lumière des données actuelles	26
Études d'épidémiologie	26
Études d'épidémiologie génétique et de biologie moléculaire.	27
Comment la biologie moléculaire peut-elle faire avancer le débat sur la dichotomie kraepelinienne ?	28
Hypothèses actuelles.	28

CLINIQUE DES TROUBLES BIPOLAIRES DE L'ADULTE

Chapitre 5. Manie aiguë, par M.-L. BOURGEOIS 33

Prévalence	34
Critères diagnostiques de l'épisode maniaque	34
Symptômes et formes cliniques de la manie	34
Réévaluation de l'inventaire symptomatique de la manie	35
Stades de la manie	35
La dépression dans la manie	36
Manies dysphoriques et états mixtes	36
Manies unipolaires	37
Manie psychotique ou non psychotique ?	37
Approches quantitative, factorielle et paraclinique de la manie	38
Échelles de manie (psychopathologie quantitative)	38
Structure factorielle de la manie	38
Examens complémentaires	40
Perspectives évolutives de la manie	40
Évolution clinique de la crise maniaque	40
Stress et événements de vie dans le déclenchement de la manie	40
Aspects médico-légaux de la manie	41
Risque d'évolution mortelle	41
Manie et réponse au lithium.	41

Chapitre 6. États mixtes : de la dépression mixte à la manie dysphorique,

par J.-M. AUBRY, S. WEIBEL et G. BERTSCHY 43

Contexte historique	43
Épidémiologie	44
Dépression mixte	45
Clinique	45
Formes cliniques.	46

Diagnostic différentiel	47
Évolution	47
Manie mixte	47
Clinique	48
Formes cliniques	48
Diagnostic différentiel	49
Évolution	49
Chapitre 7. Troubles bipolaires de type II, par J. SCOTT et C. HENRY.	52
Critères diagnostiques	52
Données épidémiologiques	52
Impact des troubles bipolaires de type II, co-morbidité et évolution	53
Difficultés pour établir un diagnostic de trouble bipolaire de type II	54
Diagnostiques le plus souvent évoqués	54
Raisons des difficultés diagnostiques	54
Indices de bipolarité	56
Questionnaires de dépistage	57
Chapitre 8. Hypomanie, par M.-L. BOURGEOIS	59
Clinique	59
Différentes formes cliniques d'hypomanie	60
Élargissement du spectre bipolaire par modification du concept hypomaniaque	60
Hypomanie et élation amoureuse pendant l'adolescence	61
Aspects transculturels de l'hypomanie	61
Syndrome de Cadet Rousselle et règle de trois selon Akiskal	61
Approches quantitative et cognitive de l'hypomanie	62
Mesures de l'hypomanie	62
Styles cognitifs au cours des épisodes hypomaniaques (trouble bipolaire de type I)	62
Hypomanie : situation avantageuse ou état pathologique ?	62
Conclusion : l'hypomanie est une maladie	64
Chapitre 9. Cyclothymie et tempérament, par R. BELZEAUX et J.-M. AZORIN	66
Trouble cyclothymique	66
Définition actuelle dans le DSM	66
Présentation clinique et démarche diagnostique	67
Épidémiologie et facteurs cliniques associés	67
Proposition de prise en charge	67
Intérêt clinique en pratique quotidienne	68
La cyclothymie comme tempérament : les tempéraments affectifs	68
Qu'est-ce qu'un tempérament ?	68
Tempéraments et continuum du normal au pathologique	68
Tempéraments et continuum entre trait et état	69
Clinique et psychométrie des tempéraments affectifs	70
Tempéraments et substrat biologique	70
Tempéraments, nosographie et prise en charge : le continuum entre troubles bipolaires et trouble dépressif récurrent	70

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Chapitre 10. Troubles unipolaires , par M. GOUEMAND	75
Critères diagnostiques et nosographiques des dépressions et des troubles unipolaires	76
DSM-IV-TR	76
CIM-10	77
DSM-5	79
Évolution	80
Dépression récurrente	81
Dysthymie, dépression chronique	82
Dépression unipolaire ou dépression bipolaire ?	83
Chapitre 11. Troubles bipolaires et trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité , par A.-L. THOUMY et M.-P. BOUVARD	88
Épidémiologie	88
Sémiologie	89
Diagnostic différentiel entre trouble bipolaire et TDAH	89
Co-morbidité TDAH et trouble bipolaire	89
Arguments neuropsychologiques	90
Évaluation	90
Évolution	91
Au cours du temps : de l'enfance à l'âge adulte	91
Complications	91
Prises en charge thérapeutiques et implications	92
Approche psychothérapeutique	92
Traitements pharmacologiques	92
Accompagnement médicosocial et familial	94
Chapitre 12. Diagnostic différentiel entre troubles bipolaires et schizophrénie , par F. SCHÜRHOFF	96
Difficultés liées au diagnostic différentiel	96
Diagnostic différentiel : l'apport de la clinique	97
Diagnostic différentiel : l'apport des biomarqueurs	97
Apport de la génétique	97
Apport de l'imagerie	98
Chapitre 13. Diagnostic différentiel entre les troubles bipolaires et les troubles de la personnalité (borderline, narcissique, paranoïaque) , par F. JOST	100
Études associant troubles de la personnalité antisociale et troubles bipolaires	100
Études associant les troubles de la personnalité <i>borderline</i> et les troubles bipolaires	100

FORMES CLINIQUES

Chapitre 14. Troubles bipolaires chez l'enfant , par N. FRANC et D. PURPER-OUAKIL	107
Aspects cliniques	107
Épidémiologie	108

Diagnostic différentiel	108
Trouble déficit d'attention/hyperactivité	108
Irritabilité chronique et dysrégulation sévère de l'humeur	109
Schizophrénie	109
Évolution	110
Aspects neurobiologiques	110
Traitements	110
Traitements psychosociaux	110
Traitements pharmacologiques	111
Chapitre 15. Troubles bipolaires à l'adolescence , par J. BRUNELLE, A. CONSOLI et D. COHEN . . .	114
Données historiques et épidémiologiques	114
Données historiques	114
Données épidémiologiques	115
Données cliniques chez l'adolescent	116
Données thérapeutiques à l'adolescence	117
Études d'efficacité	118
Traitements prophylactiques	118
Tolérance	120
Devenir du trouble bipolaire de l'adolescent	121
Chapitre 16. Troubles bipolaires et périnatalité , par A.-L. SUTTER-DALLAY, S. DENARD, D. DALLAY et M. REBOLA	126
Trouble antérieur à la grossesse	127
Troubles à déclenchement gravidopuerpéral	127
Risques évolutifs	127
Traitement	128
Antipsychotiques	128
Thymorégulateurs	129
Benzodiazépines	131
Électroconvulsivothérapie	132
Antidépresseurs	132
Chapitre 17. Troubles bipolaires révélés par la mise sous interféron chez les patients souffrant d'hépatite C , par S. GARD et A. DAVELUY	136
Situation du problème	136
Clinique des effets secondaires psychiatriques sous interféron	137
Comment prévenir la survenue d'effets secondaires psychiatriques ?	139
Comment faire face à l'émergence d'effets secondaires psychiatriques en cours de traitement ?	139
Approche physiopathologique : mécanismes immunitaires dans le déterminisme du trouble bipolaire	140
Chapitre 18. Troubles bipolaires : aspects transculturels , par M. AGOUB et D. MOUSSAOUI	143
Croyances culturelles	143
Épidémiologie	144
Aspects cliniques	144
Aspects religieux	145
Qualité de vie	145

Chapitre 19. Catatonie et troubles bipolaires , par P. THOMAS	148
Un malentendu historique	148
Données épidémiologiques	148
Qu'est-ce que la catatonie ?	149
Diagnostic et outils d'évaluation	149
Examens complémentaires	150
Bipolarité et catatonie	150
Clinique de la manie avec catatonie	150
Traitement	151
Benzodiazépines	151
Électroconvulsivothérapie	151
Traitement des manies avec catatonie	151
 Chapitre 20. Trouble bipolaire et vieillissement ,	
par A. MANETTI, J.-P. SCHUSTER, A. GERVAIS et F. LIMOSIN	154
Épidémiologie du trouble bipolaire chez le sujet âgé	154
Caractéristiques cliniques du trouble bipolaire chez le sujet âgé	155
Co-morbidités du trouble bipolaire chez le sujet âgé	155
Co-morbidités psychiatriques	155
Co-morbidités somatiques autres que neurologiques	155
Co-morbidités neurologiques : pathologies cérébrovasculaires et neurodégénératives	155
Pronostic	156
Étiopathogénie : l'hypothèse de la manie vasculaire	156
Prise en charge du trouble bipolaire chez le sujet âgé	157
Lithium	157
Anticonvulsivants	158
Antipsychotiques atypiques	159
Antidépresseurs	159
Approches psychothérapeutiques	159

FORMES ÉVOLUTIVES

Chapitre 21. Évolution du trouble bipolaire en fonction de l'âge de début ,	
par F. BELLIVIER, P.A. GEOFFROY et C. GAY	165
Le trouble bipolaire à début précoce : un sous-groupe spécifique	165
Évolution, cours évolutif et pronostic du trouble bipolaire en fonction de l'âge de début	166
Implications pour la prise en charge thérapeutique	166
 Chapitre 22. Retard au diagnostic et à la mise en place d'un traitement thymorégulateur dans les troubles bipolaires , par B. ÉTAIN, N. DRANCOURT et J. SCOTT	170
Étendue du retard diagnostique dans le trouble bipolaire	170
Différentes définitions de la période sans traitement	171
Facteurs associés au retard dans la démarche de soins	171
Lien entre facteurs cliniques et retard au diagnostic et/ou à la mise en place du traitement thymorégulateur	172
Résultats d'une étude française	172

Chapitre 23. Modèle du <i>staging</i> (ou stades évolutifs) appliqué aux troubles bipolaires, par J. SCOTT et C. HENRY	175
Modèles du <i>staging</i> en médecine	176
Modèle du <i>staging</i> et pathologies psychiatriques	177
Modèle du <i>staging</i> appliqué aux troubles bipolaires	177
Chapitre 24. Stress et événements de vie chez les patients bipolaires, par C. GINDRE et J. SWENDSEN	181
Rôle du stress dans l'évolution du trouble bipolaire	181
Réactivité individuelle au stress	183
Critiques méthodologiques et priorités pour les recherches ultérieures	184
Synthèse et conclusion	185
Chapitre 25. Virages de l'humeur, par T. MAURAS et R. GAILLARD	187
Virage et nosographie des troubles de l'humeur	187
Épidémiologie et facteurs de risque de virages dans le trouble bipolaire	187
Virage dépression-manie	187
Virage manie-dépression	188
Valeur pronostique d'un virage de l'humeur	188
Virages de l'humeur pharmaco-induits	188
Virages de l'humeur induits par les antidépresseurs	188
Virages de l'humeur induits par d'autres psychotropes	189
Virages de l'humeur en médecine somatique	189
Virages de l'humeur non pharmaco-induits	190
Conduite à tenir	190
Limiter l'apparition d'un virage de l'humeur	190
Gérer un virage de l'humeur	191
Chapitre 26. Polarité prédominante dans les troubles bipolaires, par R. SCETBON et B. ETAIN	194
Historique du concept de polarité prédominante	194
Polarité prédominante, polarité inaugurale	195
Implications thérapeutiques	195
Polarité prédominante et conduites suicidaires	196
Polarité prédominante, troubles anxieux et addictions	196
Polarité prédominante et délai à l'instauration d'un thymorégulateur	196
Chapitre 27. La période intercritique : une phase d'euthymie ? par F. CHEVRIER	199
Symptomatologie résiduelle	199
Définitions	199
Impact de la symptomatologie résiduelle	200
Réactivité émotionnelle en période intercritique	201
Troubles cognitifs	202
Chapitre 28. Troubles bipolaires à cycles rapides, par C. GAY, M. MASSON et F. BELLIVIER	205
Définition	205
Données historiques	206

Prévalence.	206
Caractéristiques évolutives	206
Âge de début	206
Épisode index.	206
Polarité dépressive.	207
Séquence évolutive	207
Abus de substances et addictions	207
Évolution et pronostic.	207
Complications psychosociales.	207
Facteurs étiopathogéniques	207
Facteurs de risque généraux	207
Aspects génétiques	208
Rôle des antidépresseurs	208
Pathologies neurologiques	208
Dysthyroïdies associées	208
Apnées du sommeil.	208
Évaluation diagnostique	209
Prise en charge thérapeutique	209
Première étape : élimination des facteurs générant ou entretenant le trouble	209
Seconde étape : instauration ou optimisation d'un traitement stabilisateur	209
Troisième étape : thérapies psychosociales	210
Quatrième étape : maintien du traitement prophylactique	210
Chapitre 29. Troubles bipolaires et risque suicidaire , par P. COURTET, S. GUILLAUME et É. OLIÉ . . .	214
Le trouble bipolaire favorise les conduites suicidaires	214
Enjeu : évaluer le risque suicidaire !	214
Facteurs de risque suicidaire dans le trouble bipolaire.	215
Évolution du trouble bipolaire	215
Co-morbidités psychiatriques	215
Facteurs de stress psychosociaux	215
Il est capital de rechercher la vulnérabilité suicidaire spécifique	216
Prise en charge du risque suicidaire.	216
Les patients bipolaires sont à risque élevé : quels facteurs de protection ?	216
Interventions psychosociales	217
Traitements médicamenteux	217

ASPECTS MÉDICOLÉGAUX

Chapitre 30. Législation, responsabilité médicale, protection des biens et des personnes en France , par C. JONAS, M. VOYER et J.-L. SENON	223
Protection des biens et des personnes	223
Responsabilité du médecin	225
Généralités	225
Qu'attend-on du médecin ?	225
Hospitalisation	226
Réforme de la loi de 1990	226

Mesures nouvelles de la loi du 5 juillet 2011	226
Trois formes de soins sous contrainte de la loi du 5 juillet 2011	228
Violences et troubles de l'humeur	230

Chapitre 31. Troubles graves de l'humeur et criminalité violente,

par M. BÉNÉZECH et P. LE BIHAN	231
Prévalence et risque de violence hétéro-agressive chez les personnes présentant un trouble affectif majeur	231
Études épidémiologiques	231
Études portant sur des populations cliniques	232
Études portant sur des populations médico-légales	233
Discussion, considérations cliniques et médico-légales	236
Manie	236
Dépression	237
Autres troubles de l'humeur	238

ÉVALUATION

Chapitre 32. Psychopathologie quantitative et troubles bipolaires de l'humeur,

par J.-D. GUELFY	243
Outils psychométriques de la dépression	243
Échelle de dépression d'Hamilton	243
Échelle de Montgomery et Asberg	244
Autres outils	244
Questionnaires de dépression	244
Outils psychométriques de la manie	245
Échelle de Bech et Rafaelsen (<i>mania scale</i>)	245
Échelle de Young (YMRS)	245
<i>Clinician-administered rating scale for mania</i> (CARS-M)	246
Questionnaire de trouble de l'humeur (MDQ) de Hirschfeld	247
Annexe. Questionnaire MDQ	249

Chapitre 33. Principales données épidémiologiques dans le trouble bipolaire,

par S. SPORTICHE, M. DELAVEST et J.-P. LÉPINE	251
Types de trouble bipolaire et prévalence	251
Un trouble récurrent, parfois à cycles rapides	253
Sex-ratio, âge de début et différences selon le genre	254
Un trouble associé à une surmortalité, à une morbidité importante et à des co-morbidités	254

Chapitre 34. Impact médico-économique des troubles bipolaires,

par F. POCHARD et P. CLÉRY-MELIN	257
Coûts directs	257
Coûts indirects	258
Discussion	258

CO-MORBIDITÉ PSYCHIATRIQUE

Chapitre 35. Anxiété, troubles anxieux et troubles bipolaires, par F. SLAMA, B. ETAIN, A. DESAGE et A. LEDUC	263
Trouble anxieux co-morbide d'un trouble bipolaire	263
Généralités	263
Trouble panique	265
Phobie sociale	266
Trouble obsessionnel-compulsif	266
État de stress post-traumatique	266
Trouble anxiété généralisée	266
Hypothèses étiopathogéniques	266
L'anxiété : expression sub-syndromique fréquente de certaines formes de troubles bipolaires	267
Approche thérapeutique	267
Chapitre 36. Troubles bipolaires et co-morbidités addictives, par E. BLANDIN et P. GORWOOD	271
Troubles bipolaires et addictions	271
Tabac	271
Alcool	271
Cannabis	272
Cocaïne	272
Héroïne	272
Autres addictions	272
Étiologie de la co-morbidité	272
L'addiction, un symptôme/conséquence du trouble bipolaire ?	273
L'addiction comme automédication	273
L'addiction provoque le trouble bipolaire	273
Des facteurs de risque communs pour l'addiction et pour le trouble bipolaire	273
Retentissement de la co-morbidité addictive	273
Neurotransmetteurs potentiellement impliqués	273
Aspects thérapeutiques	274
Chapitre 37. Troubles bipolaires et troubles des conduites alimentaires, par S. GUILLAUME et P. COURTET	276
Quelles sont les prévalences croisées entre troubles bipolaires et TCA ?	276
Quelles pourraient être les raisons de cette association ?	277
Quelles sont les conséquences cliniques de cette co-occurrence ?	277
Prise en charge de la co-occurrence troubles bipolaires et TCA	278
Chapitre 38. Bipolarité et troubles de la personnalité, par D. GOURION et F. RAFFAITIN	280
Définitions	280
Personnalité	280
Caractère	281
Tempérament	281
Trait et état	281
Données épidémiologiques	281

Aspects catégoriels : principaux troubles de la personnalité rencontrés chez les bipolaires	281
États limites ou trouble de la personnalité <i>borderline</i>	282
Dimensions, tempéraments et bipolarité.	283
Traits de tempéraments et bipolarité	283
Tempérament et pronostic	283
Limites méthodologiques.	284

CO-MORBIDITÉ SOMATIQUE

Chapitre 39. Syndrome métabolique, maladies cardiovasculaires et dysthyroïdies : co-morbidités somatiques prépondérantes dans les troubles bipolaires, par M. MASSON, M. BARDE, C. HENRY et C. GAY	289
Syndrome métabolique.	289
Définition et prévalence dans les troubles bipolaires.	289
Aspects physiopathologiques et étiopathogéniques.	290
Présentation clinique et implications pronostiques.	290
Prévention et prise en charge du syndrome métabolique chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire	291
Co-morbidité avec les pathologies cardiovasculaires	292
Dysthyroïdies	292
Hypothyroïdie	293
Hyperthyroïdie.	293
Chapitre 40. Pathologies neurologiques et troubles bipolaires, par M. MASSON, F. RADAT et A. DEL CUL	296
Co-morbidité : migraine et troubles bipolaires	296
Lien anatomo-dysfonctionnel	297
Épilepsies et symptômes bipolaires	297
Sclérose en plaques et symptômes bipolaires	299
Troubles bipolaires secondaires.	301
Traumatismes craniocérébraux	301
Tumeurs cérébrales	301
Accidents vasculaires cérébraux.	301
Maladies infectieuses.	302
Chapitre 41. La dimension douloureuse dans le trouble bipolaire, par É. OLIÉ et P. COURTET	304
Association entre pathologie algique et trouble bipolaire.	304
Quelle est la place de la douleur psychologique et sociale dans le trouble bipolaire ?	304
La sensibilité à la douleur permet-elle de distinguer le trouble bipolaire du trouble unipolaire ?	305
Association entre douleur et trouble bipolaire sous l'angle des traitements	305
Effet antalgique des traitements thymorégulateurs	305
Problématique de la prescription des antalgiques chez les patients bipolaires	306

PHYSIOPATHOLOGIE

Chapitre 42. Vulnérabilité génétique et trouble bipolaire , par S. JAMAIN	311
Analyses de gènes candidats	311
Analyses de liaison sur l'ensemble du génome	312
Études d'association à l'échelle du génome	313
Analyses de remaniements chromosomiques	313
Quels apports pour le patient ?	314
Chapitre 43. Aspects neurodéveloppementaux des troubles bipolaires ,	
par O. GAY et M.-O. KREBS	317
Hypothèse neurodéveloppementale : un modèle paradigmatique pour la schizophrénie	317
Arguments génétiques	318
Anomalies chromosomiques	318
Facteurs génétiques et processus neurodéveloppementaux	318
Processus de régulation épigénétiques	319
Anomalies morphologiques mineures et anomalies des dermatoglyphes	320
Signes neurologiques mineurs	320
Anomalies cognitives précoces	321
Anomalies de la morphologie cérébrale	321
Chapitre 44. Hypothèses immuno-inflammatoires dans le trouble bipolaire ,	
par R. DOUKHAN, R. TAMOUZA, M. LEBOYER et N. HAMDANI	325
Anomalies immuno-inflammatoires dans le trouble bipolaire	325
Anomalies du système immunitaire inné et adaptatif dans le trouble bipolaire	325
Protéine C réactive et trouble bipolaire	327
Auto-immunité dans le trouble bipolaire	327
Apport de l'immunogénétique dans le trouble bipolaire	328
Un excès de pathologies médicales co-morbides	329
Hypothèse rétrovirale : une nouvelle voie de recherche ?	329
Implications thérapeutiques	330
Chapitre 45. Traumatismes affectifs dans l'enfance et troubles bipolaires , par B. ETAIN	336
Les traumatismes précoces comme facteur de risque	336
Controverses sur l'interprétation de l'association traumatismes/troubles bipolaires	337
Aggravation de l'expression clinique des troubles bipolaires par les traumatismes précoces	338
Quels liens physiopathologiques entre les traumatismes et les troubles bipolaires ?	338
Vers l'identification d'interactions gènes-environnement	339
Chapitre 46. Chronobiologie, sommeil et rythmes circadiens dans les troubles bipolaires ,	
par C. BOUDEBESSE, V. MILHIET et B. ETAIN	341
Horloge interne	341
Anatomie et mécanismes de l'horloge interne principale	341
Gènes circadiens	341
Synchronisateurs	342
Fonction de l'horloge interne	342

Rythmes circadiens et sommeil dans les troubles bipolaires	342
Phénotypes circadiens comportementaux	342
Marqueurs circadiens endocriniens	343
Évaluation du sommeil par polysomnographie	344
Rythmes veille/sommeil et activité diurne mesurée par actigraphie.	344
Gènes circadiens dans les troubles bipolaires	344
Hypothèse physiopathologique : le modèle d'instabilité des rythmes circadiens	345
Chapitre 47. Troubles neurocognitifs dans les troubles bipolaires,	
par A. RAUST, C. DABAN-HUARD, B. COCHET et G. GOODWIN	347
Troubles neurocognitifs	347
Troubles cognitifs associés aux troubles bipolaires	347
Dépression, manie, états mixtes	347
Euthymie	347
Évaluation	348
Fonctionnement intellectuel	348
Attention soutenue	348
Mémoire de travail	349
Mémoire épisodique	349
Fonctions exécutives	350
Vitesse de traitement	350
Facteurs de co-variation impliqués	350
Caractéristiques cliniques et démographiques	350
Co-morbidités	351
Traitements	351
Implications cliniques	351
Troubles cognitifs et fonctionnement	351
Risque d'évolution démentielle	352
Troubles cognitifs et <i>insight</i>	352
Troubles cognitifs et observance	353
Chapitre 48. Relecture des troubles bipolaires au travers de la réactivité émotionnelle,	
par C. HENRY et C. BOUDEBESSE	356
Liens entre humeurs et émotions	356
Réactivité émotionnelle chez les patients bipolaires euthymiques	357
Réactivité émotionnelle au cours d'épisodes maniaques ou mixtes	358
Réactivité émotionnelle durant les épisodes dépressifs des troubles unipolaires et bipolaires	359
Quelques questions autour de la réactivité émotionnelle	360
Quelles sont les limites entre les symptômes résiduels ou la symptomatologie sub-syndromique et l'hyperréactivité de base des patients bipolaires ?	360
Quel est le lien entre hyperréactivité émotionnelle et événements de vie ?	360
Une hyperréactivité émotionnelle est-elle spécifique des troubles bipolaires ?	360
Enfin quel est l'impact des traitements psychotropes sur la réactivité émotionnelle ?	360
Quelles sont les causes de cette hyperréactivité émotionnelle : gènes ou environnement ?	361
Quelle est la nature du lien entre réactivité émotionnelle et épisodes thymiques ?	361
Quels sont les liens entre sommeil et réactivité émotionnelle ?	361

Chapitre 49. Anatomie et imagerie cérébrales du trouble bipolaire,
 par J. HOUENOU et S. SARRAZIN 365

Biomarqueurs structurels et fonctionnels du trouble bipolaire. 365

 Biomarqueurs en imagerie structurelle 365

 Biomarqueurs en imagerie fonctionnelle 366

 Hétérogénéité des résultats. 367

Modèles neurobiologiques du trouble bipolaire 368

 Modélisation du traitement émotionnel chez le sujet sain. 368

 Modèles de dérégulation émotionnelle dans le trouble bipolaire 368

Connectivité cérébrale et trouble bipolaire 369

 Connectivité anatomique (DTI) 369

 Connectivité fonctionnelle (IRMf) 371

 Relier connectivité anatomique et fonctionnelle : le trouble bipolaire comme trouble de connectivité ? . . . 371

Perspectives 372

 Biomarqueurs individuels dans le trouble bipolaire 372

 Imagerie génétique du trouble bipolaire. 373

TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES ET DE STIMULATION

Chapitre 50. Médicaments thymorégulateurs : définition(s), par H. VERDOUX 379

 Quelle(s) définition(s) ? 379

 Antipsychotiques et thymorégulation 380

Chapitre 51. Pharmaco-épidémiologie des médicaments thymorégulateurs, par H. VERDOUX . . . 382

 Études d'utilisation des thymorégulateurs. 382

 Population générale adulte. 382

 Enfants et adolescents 383

 Personnes âgées 383

 Modalités d'utilisation en médecine générale 383

 Adéquation diagnostic et traitement thymorégulateur. 384

 Évolution des modalités de prescription 384

 Études d'impact 385

Chapitre 52. Recommandations professionnelles fondées sur les preuves : avis critique
de l'evidence-based medicine, par L. SAMALIN et P.-M. LLORCA 387

 Objectifs et méthode d'élaboration d'une recommandation professionnelle 387

 Définition et objectifs 387

 Méthodologie d'élaboration d'une recommandation professionnelle fondée sur les preuves 388

 Mise en perspective des recommandations internationales fondées sur les preuves 389

 Choix de la stratégie thérapeutique initiale lors d'un épisode maniaque 389

 Choix du traitement en fonction des caractéristiques cliniques de l'épisode :
 exemples des épisodes thymiques avec symptômes psychotiques et des états mixtes 390

 Durée de poursuite du traitement prophylactique 390

 Avantages et limites des recommandations professionnelles fondées sur les preuves. 390

 Quelle alternative ? Les recommandations professionnelles fondées sur les pratiques ? 391

Chapitre 53. Prise en charge médicamenteuse des états maniaques et mixtes (recommandations internationales), par P.A. GEOFFROY et C. HENRY	393
Indications des thymorégulateurs dans les états maniaques	394
Ce qui est consensuel dans les recommandations internationales	394
Ce qui diverge dans les recommandations internationales	394
Chapitre 54. Prise en charge médicamenteuse de la dépression bipolaire (recommandations internationales), par P.A. GEOFFROY, M. MASSON et C. HENRY	402
Indications des thymorégulateurs dans la dépression bipolaire	402
État des lieux : des recommandations divergentes	402
Dépressions bipolaires : un challenge ?	402
Comment traiter les dépressions bipolaires ?	403
Limites et critiques de ces recommandations	403
Et la dépression bipolaire résistante ?	405
Chapitre 55. Traitement de maintenance des troubles bipolaires, par T. MAURAS, M. MASSON et C. GAY	407
Propositions thérapeutiques	407
Remarques générales	407
Trouble bipolaire de type I	408
Trouble bipolaire de type II	409
Le cas des cycles rapides	409
Arrêt et changement de thymorégulateur	410
Traitements adjuvants	410
Électroconvulsivothérapie	410
Place des antipsychotiques	411
Hormones thyroïdiennes	411
Agonistes dopaminergiques et psychostimulants	412
Compléments nutritionnels	412
Antagonistes glutamatergiques	412
Prise en charge des effets indésirables	412
Prise en charge des effets indésirables des thymorégulateurs	413
Troubles ioniques	415
Effets indésirables liés aux antipsychotiques	415
Prise en charge des dysfonctionnements sexuels	416
Populations particulières	416
Sujets vieillissants	416
Projet de grossesse	416
Allaitement	417
Insuffisances rénale et hépatique	417
Chapitre 56. Prise en charge des troubles bipolaires aux urgences, par J. DE CARVALHO et R. LIPSON-GLICK	420
Évaluation du contexte de l'urgence	420
La demande et les circonstances	420
Premier épisode et rechutes	420
Entourage	421
Situation sociale, précarité	421

Motifs de consultation aux urgences et prise en charge	421
Intervention en situation de crise	421
États maniaques et mixtes	421
États dépressifs	422
États de crise suicidaire	423
Urgence chez le patient stabilisé	424
Accueil et traitement de l'agitation chez un patient bipolaire	425
Instabilité, excitation et agitation : évaluation clinique et du contexte	425
Apaisement verbal et approche non médicamenteuse	425
Traitements médicamenteux	426
Contextes particuliers	427
Intoxication aiguë	427
Grossesse	427
Enfants et adolescents	428
Patient âgé	428
Épisode au cours d'un voyage	428
Contexte légal : non-consentement aux soins, refus de la famille, patient inaccessible	429

Chapitre 57. Lithium : le premier thymorégulateur,

par M. MASSON, A. DEL CUL, C. HENRY, C. GAY et G. MALHI 432

Histoire des sels de lithium en psychiatrie	432
Lithium, diathèse urique et folie goutteuse	432
Dépression périodique et lithium	432
Efficacité antimaniaque du lithium	433
Évolution de la prescription des sels de lithium dans le trouble bipolaire	434
Indications actuelles du lithium dans les troubles bipolaires	434
Dans le traitement curatif de la manie	435
Dans le traitement curatif de la dépression bipolaire	435
Dans le traitement de maintenance du trouble bipolaire	435
Dans le trouble schizo-affectif	435
Dans la prévention du risque suicidaire	436
Actualité neuroscientifique du lithium	436
Cascade de transduction du signal et réduction du stress oxydatif	437
Lithium, propriétés anti-infectieuses et immunité	437
Lithium et génétique	438
Lithium et imagerie cérébrale	439
Propriétés neuroprotectrices	440
Prescription du lithium en pratique clinique	441
Critères de choix de la lithiothérapie	441
Contre-indications	441
Bilan préthérapeutique	442
Initiation du traitement	442
Surveillance	442
Effets indésirables	442
Tremblements	443
Troubles digestifs	443
Troubles de la fonction rénale	443
Troubles endocriniens et métaboliques	443
Troubles neuropsychologiques et neurologiques	445
Troubles cardiaques	445

Autres modifications biologiques	445
Interactions médicamenteuses.	446
Intoxication aux sels de lithium	447
Durée du traitement	447
Arrêt du traitement.	447
Chapitre 58. Anticonvulsivants et stabilisation de l'humeur , par S. DUPONT et M. MASSON	452
Mécanismes d'action putatifs des anticonvulsivants en tant que stabilisateurs de l'humeur	452
Médicaments ayant une efficacité prouvée et reconnue.	454
Valproate de sodium (ou acide valproïque sel de sodium)	454
Carbamazépine.	455
Lamotrigine.	456
Médicaments ayant une efficacité potentielle	457
Oxcarbazépine	457
Eslicarbazépine.	458
Topiramate	458
Benzodiazépines (clonazépam, lorazépam)	458
Médicaments ayant une efficacité très limitée et/ou à confirmer	459
Gabapentine	459
Phénytoïne	459
Zonisamide	460
Lévétiracétam.	460
Médicaments sans efficacité reconnue.	460
Tiagabine	460
Phénobarbital.	461
Médicaments sans données à l'heure actuelle	461
Emploi des génériques	461
Chapitre 59. Antipsychotiques , par P.-M. LLORCA et D. GOURION	464
Antipsychotiques de deuxième génération dans le traitement de la manie aiguë	464
Antipsychotiques de deuxième génération et dépression bipolaire	466
Quétiapine	466
Association olanzapine/fluoxétine et olanzapine	466
Autres antipsychotiques de deuxième génération	467
Antipsychotiques de deuxième génération dans le traitement de maintenance du trouble bipolaire	467
Olanzapine	467
Quétiapine	467
Rispéridone	468
Aripiprazole.	468
Antipsychotiques de deuxième génération et données de tolérance	468
Chapitre 60. Traitement des troubles bipolaires chez les sujets plus âgés , par M. TOURNIER	472
Lithium	472
Anticonvulsivants	473
Antipsychotiques	473
Électroconvulsivothérapie	474
Recommandations thérapeutiques	474
Éducation thérapeutique du patient	474
Remédiation cognitive	475

Chapitre 61. Électroconvulsivothérapie et stratégies innovantes de stimulation, par P. FOSSATI, W. CHOUCHA et L. MALLET.	477
Électroconvulsivothérapie et troubles bipolaires	477
ECT et dépression bipolaire	477
ECT et états maniaques	478
ECT et états mixtes	479
ECT et cycles rapides	479
Stimulation magnétique transcrânienne et stimulation cérébrale profonde dans les troubles bipolaires	479
Stimulation magnétique transcrânienne répétitive et trouble bipolaire	480
SCP et dépression bipolaire	480
Chapitre 62. Vers une personnalisation des stratégies thérapeutiques, par M. MASSON et C. GAY	483
Personnalisation clinique de la prise en charge du premier épisode du trouble bipolaire à début précoce	483
Âge de début	484
Nature de l'épisode index	484
Caractéristiques cliniques de l'épisode	484
Séquence évolutive	484
Qualité des intervalles libres	484
Fréquence des cycles	484
Personnalité et tempérament sous-jacents	484
Addictions	484
Autres co-morbidités psychiatriques	484
Suicidalité	484
Antécédents familiaux	484
État somatique	485
Histoire des traitements	485
Intérêt des biomarqueurs et de la neuro-imagerie dans les troubles bipolaires à début précoce	485
Rationaliser la prise en charge thérapeutique	485
Développer une stratégie de prévention	487
Pour le patient	487
Pour les apparentés à très haut risque	487

THÉRAPIES ET PRISE EN CHARGE PSYCHOSOCIALE

Chapitre 63. Mesures psychoéducatives, par C. GAY	493
Définition et objectifs des mesures psychoéducatives	493
Éducation thérapeutique	493
Psychoéducation	494
Objectifs	494
Programmes psychoéducatifs	495
Psychoéducation en groupe	496
Autres programmes psychothérapeutiques et psychosociaux intégrant des mesures psychoéducatives	496
Données de la littérature	498
Observance	499
Nombre et durée d'hospitalisations, nombre de récives	499
Qualité de vie	499
Discussion	499

Chapitre 64. Thérapies comportementales et cognitives et troubles bipolaires, par C. MIRABEL-SARRON et M. PROVENCHER.	504
Quel type de patient bipolaire peut bénéficier d'une TCC ?	504
Programmes de TCC classiques	504
Études d'évaluation	505
Traitement de la dépression bipolaire	506
Prise en charge des co-morbidités	507
Prise en charge des troubles anxieux	508
Une nouvelle perspective : l'approche de pleine conscience (MBCT)	508
 Chapitre 65. <i>Interpersonal and social rhythm therapy</i> (IPSRT) ou thérapie interpersonnelle et d'aménagement des rythmes sociaux (TIPARS), par T. BOTTAI, V. AUBIN, J. LOFTUS et H.A. SWARTZ	512
Thérapie interpersonnelle pour les dépressions et développement de l'IPSRT (ou TIPARS) pour les troubles bipolaires	512
Bases théoriques de la TIPARS	514
Déroulement de la TIPARS	516
Phase initiale	517
Phase intermédiaire.	521
Phase finale ou de terminaison	524
Maintenance.	525
 Chapitre 66. Remédiation cognitive, par C. DABAN-HUARD, A. RAUST, B. COCHET et C. TORRENT	527
Altérations cognitives dans les troubles bipolaires	527
Impact des altérations cognitives sur le fonctionnement des patients bipolaires.	527
Quels traitements pour les troubles cognitifs ?	528
Expérience de la remédiation cognitive dans la schizophrénie	529
Ce qui existe pour les patients bipolaires.	530
Directions futures.	531
 Chapitre 67. Thérapies fondées sur la pleine conscience dans le trouble bipolaire, par C. ANDRÉ	534
Méditation de pleine conscience.	534
Qu'est-ce que méditer ?	534
Qu'est-ce que la pleine conscience ?	535
Comment se déroulent les interventions fondées sur la pleine conscience ?	535
Quelles sont les données sur l'efficacité des approches thérapeutiques fondées sur la pleine conscience ?	537
Mécanismes d'action	537
Remarques générales	537
Données expérimentales	537
Applications au trouble bipolaire	538
Données cliniques	538
Données expérimentales	539
Efficacité clinique.	539
 Chapitre 68. Famille et troubles bipolaires, par K. M ^B BAILARA et C. GAY	541
Impact du trouble sur la famille	541
Famille et psychopathologie	541
La question de la vulnérabilité	542

Impact du trouble sur les membres de la famille	542
Place de la famille dans l'expression du trouble	543
Modification des rôles dans la famille	543
Le fonctionnement familial : facteur de risque ou de protection	544
Thérapies	545
Alliance thérapeutique : la place des familles auprès des soignants	545
Prises en charge familiales	546
Chapitre 69. Des dispositifs de soins innovants : centres experts, télépsychiatrie, par C. HENRY, B. ASTRUC, B. ETAIN et M. LEBOYER	551
Trois constats alarmants à l'origine de la création des centres experts troubles bipolaires.	551
Les centres experts troubles bipolaires FondaMental : des services de recours associant soins et recherche	552
La télépsychiatrie : une innovation au service des soignants pour la prise en charge des patients bipolaires.	553
Résultats attendus.	554
Chapitre 70. Alternatives à l'hospitalisation, par R. GIACHETTI et M. FREXINOS	555
Prise en charge des patients souffrant de troubles bipolaires au centre d'accueil thérapeutique à temps modulé	556
Présentation générale de la prise en charge ; son articulation avec le fonctionnement du CATTM	556
Présentation du CATTM.	557
Description de la phase I	557
Patients concernés	557
Pré-admission	559
Déroulement du stage.	559
Après le stage	561
Description de la phase II.	561
Présentation générale.	561
Séances « garder l'équilibre ».	561
Atelier « autour de la maladie bipolaire »	562
Atelier « travaux pratiques »	564
Atelier « hypnose »	564
Nos projets et/ou nos pistes pour l'avenir.	564
Chapitre 71. La prise en charge en psychiatrie libérale est-elle possible ? par H. CUCHE et A. GÉRARD	566
Quand le patient vient avec son diagnostic	567
La question des co-morbidités	568
Co-thérapies.	568
Surveillance au long cours des traitements	569
Comment impliquer l'entourage.	569

APPROCHES COMPRÉHENSIVES

Chapitre 72. Approches phénoménologiques des troubles de l'humeur, par R. BELZEAUX et J.-M. AZORIN.	573
La mélancolie comme trouble de l'humeur : de l'altération du temps vécu aux anomalies constitutives du temps	573
La fuite des idées : symptôme et phénomène	575
<i>Typus melancholicus</i> : une ouverture sur la genèse biographique des troubles de l'humeur	576
Dynamique des rôles et <i>typus manicus</i> : des questions en suspens	577
Chapitre 73. Psychanalyse et troubles bipolaires, par M.-L. BOURGEOIS.	579
L'homme aux loups	581
Horace Frink, le psychanalyste américain le plus célèbre du début du xx ^e siècle, bipolaire et pluri-analysé de Freud	581
Qu'en est-il de la psychanalyse ?	582
Virage de l'humeur et manies de deuil	582
La place de la psychanalyse ?	582
Chapitre 74. Aspects psychopathologiques et psychodynamiques : de l'état dépressif à l'état de triomphe du moi, par M.-C. LAMBOTTE	585
Situation clinique de la manie.	585
Catégorie des « névroses narcissiques »	585
Symptomatologie de la manie.	586
Modèle mélancolique	586
De la phénoménologie à la métapsychologie.	587
Perte de l' <i>alter ego</i>	587
Le cadre de l'« appréhension » ou la fonction de l'idéal du moi	588
Métapsychologie : les facteurs économiques ou énergétiques.	589
Rébellion narcissique.	589
Rébellion morale	590
Métapsychologie : le destin de l'objet perdu	590
Modèle du deuil	590
Véritable nature de la perte	591
Déni maniaque.	592
Chapitre 75. Créativité des personnes bipolaires, par M.-L. BOURGEOIS.	595
Rêverie diurne (<i>day dreaming</i>), créativité et trouble bipolaire de type II	596
La maladie des grands hommes ?	596
Dangereuses séductions de l'hypomanie	596
La créativité bipolaire : études systématiques récentes	597
Célébrités bipolaires	598
Conclusion, par H. LÔO	602
Déclaration de conflits d'intérêt	605
Index des noms	609
Index	611

PRÉFACE

.....

The present volume is the first major textbook on bipolar disorder prepared for the francophone world for many years. It is very welcome. Its authors are among the best psychiatrists, psychologists and clinical scientists in the world ; some of them are still young and they have wisely co-opted national and international experts to author or co-author key chapters. The editors have ensured that the content and the style are as harmonized as possible for a multi-author volume. The result is a satisfying synthesis that I hope can transform the practice of clinicians caring for bipolar patients.

This book is very timely. The last 15 years has seen massive changes in how bipolar disorder is diagnosed and treated. In older textbooks of psychiatry, manic depressive psychosis was seen as the neglected twin of schizophrenia, a relatively rare condition requiring active management of acute episodes but little attention in between. Patients were believed to show full recovery and to be largely well between episodes. Lithium's unusual efficacy was acknowledged, but perhaps over-stated : this probably served to reduce interest in investigating other treatment. While it was part of clinical experience that depression could be the major burden for patients, the treatment was pragmatic and extrapolated from trials in unipolar patients. Psychosocial interventions, apart from supportive psychotherapy were practically non-existent.

The key change in the status of bipolar disorder resulted from work in several different areas, all eloquently described here. First, in relation to treatment, the use of anticonvulsants to treat mania was a major innovation. Carbamazepine was investigated first in seminal studies from Japan, and its potential was publicised by the work of Bob Post at NIMH. Subsequently, valproate was also shown to be anti-manic. There then followed extensive investigation of the atypical antipsychotics by companies seeking to extend their product licenses from schizophrenia to mania. The pharmacological management of bipolar disorder is accordingly much more complicated than hitherto and requires greater expertise.

The second key development was the confirmation of Jules Angst's seminal studies on the prevalence of bipolar disorder in the community. Bipolar disorder is now understood to include a range of illnesses in which there are disturbances of mood into both depression and elation. The forms characterized by less severe mood elevation represent a spectrum between bipolar I disorder and unipolar depression. Bipolarity has accordingly become seen to be a more common problem and it is now also realized often to have its onset in late adolescence. However, the challenge of earlier diagnosis and treatment remains immense. The lack of familiarity of both the public and clinicians means patients present late and bipolar disorder is slow to be recognized.

Third, we have an evolving neurobiological understanding of psychiatric disorder in general and of bipolar disorder in particular. The status of psychiatry has always suffered from being based on simply observing symptoms and signs. Moreover, it has meant that treatments were necessarily pragmatic and not based on an understanding of psychophysiology or pathology. That has started to change and the fascinating challenge of understanding the brain is drawing in great neuroscientists whose ultimate reward, whether they yet know it or not, will be to provide us with the scientific vocabulary and grammar to understand psychiatric disorder.

Finally, the work of Eduard Vieta and Francesc Colom on psycho-social interventions has demonstrated the need to refine the doctor/patient relationship to incorporate the principles of psychoeducation. We now understand that because of the intrinsic instability of their moods, bipolar patients must accept a considerable responsibility for self-management. This demands a more interactive and positive relationship with psychiatrists and psychologists than is perhaps typical for other patient groups. It requires nothing less than a change in clinical culture for psychiatrists who may be more familiar with the needs of patients with schizophrenia or unipolar depression. In addition, we may need more innovative approaches to the problems of impaired cognition, anxiety and other co-morbidities, which accompany the primary disturbance of mood regulation in bipolar disorder.

The authors have risen to the challenge of updating the reader's knowledge in relation to all these critical areas. Knowledge is power. In this case, it will be the power to transform the treatment received by their patients for the better.

Guy GOODWIN (Oxford)

Cet ouvrage est le premier manuel exhaustif en français sur les troubles bipolaires, actualisé à partir des avancées les plus récentes. Les auteurs font partie des psychiatres, psychologues et scientifiques, spécialistes de la question. Certains d'entre eux sont encore jeunes et ont sagement demandé le concours d'experts nationaux et internationaux pour la rédaction ou la co-rédaction des chapitres les plus fondamentaux. Les coordonnateurs ont veillé à ce que le contenu et le style soient le plus harmonieux possible pour un ouvrage collectif. Il en résulte une synthèse aboutie, qui, je l'espère, fera évoluer la pratique des cliniciens en charge des patients souffrant de troubles bipolaires.

Ce livre arrive à point nommé. Le diagnostic et le traitement ont considérablement changé depuis les quinze dernières années. Dans les manuels de psychiatrie plus anciens, la psychose maniaco-dépressive était considérée comme le parent pauvre de la schizophrénie, pathologie relativement rare, qui nécessitait des soins actifs lors des épisodes aigus, mais sans véritable prise en considération des périodes intercritiques. Il était couramment admis que, par opposition aux patients schizophrènes, les patients bipolaires présentaient une parfaite rémission entre les épisodes. L'efficacité étonnante du lithium était reconnue, mais peut-être aussi surestimée, ce qui a probablement diminué l'intérêt pour le développement d'autres traitements. Si l'expérience clinique montrait que la dépression était le principal problème des patients, le traitement était pragmatique et extrapolé à partir des essais menés chez les patients unipolaires. Les interventions psychosociales, à part la psychothérapie de soutien, étaient pour ainsi dire inexistantes.

Le changement actuel de la place des troubles bipolaires est le résultat de travaux issus de différents champs, tous décrits ici avec brio. Tout d'abord, concernant les traitements, l'usage des anticonvulsivants dans la manie fut une innovation très importante. La carbamazépine fut d'abord étudiée dans des études de référence au Japon, et son intérêt diffusé par les travaux de Bob Post (NIMH). Ensuite, l'activité antimaniaque du valproate fut également démontrée. Puis de larges études suivirent concernant les antipsychotiques, menées par les industries pharmaceutiques qui cherchaient à étendre les indications de leurs produits de la schizophrénie à la manie. La prise en charge pharmacologique des troubles bipolaires est par conséquent beaucoup plus complexe qu'auparavant et demande une plus grande expertise.

La seconde évolution majeure a été la confirmation des travaux fondateurs de Jules Angst sur la prévalence des troubles bipolaires. Ceux-ci recouvrent maintenant tout un panel de troubles incluant des perturbations de l'humeur, tant du côté de la dépression que de la manie. Ainsi, des formes d'élévation de l'humeur moins sévères s'inscrivent dans un spectre allant du trouble bipolaire de type I à la dépression unipolaire. Dès lors, la bipolarité s'avère être un problème plus répandu, apparaissant, comme on le constate souvent, à la fin de l'adolescence.

Toutefois, les enjeux du diagnostic et du traitement précoce demeurent majeurs. L'absence de sensibilisation du grand public et des cliniciens entraîne un délai important entre le début des troubles et le diagnostic.

Troisièmement, la compréhension neurobiologique des troubles psychiatriques en général et des troubles bipolaires en particulier est en plein essor. Le fait qu'elle soit seulement fondée sur l'observation des signes et symptômes a beaucoup nui à la psychiatrie. De plus, il en découlait que les traitements étaient forcément pragmatiques et non pas fondés sur une compréhension de la psychophysiologie ou de la pathologie. Aujourd'hui, un défi fascinant est lancé aux neuroscientifiques : nous fournir, même s'ils ne les connaissent pas encore totalement, le vocabulaire et la grammaire pour comprendre les troubles psychiatriques.

Enfin, les travaux d'Eduard Vieta et de Francesc Colom sur la prise en charge psychosociale ont démontré la nécessité de repenser la relation médecin-malade en y incorporant les principes de la psychoéducation. Du fait de l'instabilité intrinsèque de leur humeur, les patients bipolaires doivent également participer de manière active à leur propre autogestion. Cela nécessite une relation plus interactive, fondée sur l'alliance thérapeutique avec les psychiatres et psychologues, ce qui constitue peut-être une particularité des patients bipolaires par rapport à d'autres groupes de patients. Cela nécessite un changement de la culture du soin chez les psychiatres, qui sont sans doute plus au fait des besoins des patients atteints de schizophrénie ou de dépression unipolaire. Nous avons également besoin de développer des approches innovantes en ce qui concerne les problèmes d'altération cognitive, d'anxiété et autres co-morbidités qui accompagnent très souvent le trouble bipolaire.

Les auteurs ont relevé le défi de réactualiser les connaissances du lecteur dans ces domaines essentiels. Savoir, c'est pouvoir. Une meilleure connaissance pourrait donc permettre d'améliorer la prise en charge de nos patients.

Guy GOODWIN (Oxford)

(Traduction française par Michaël Brun)

AVANT-PROPOS

.....

L'idée de coordonner cet ouvrage sur les troubles bipolaires, à l'intention des psychiatres, psychologues, médecins, étudiants ou autres professionnels de la santé impliqués dans la prise en charge des patients atteints de troubles bipolaires, est née d'une amitié et d'un intérêt commun pour les troubles de l'humeur.

En 1995, nous avons publié un premier livre [1] sur ce sujet. Cinq ans plus tôt, le volumineux ouvrage de F.K. Goodwin et K.R. Jamison apportait au monde anglophone une synthèse de l'état de l'art sur la maladie maniaco-dépressive. En 2007, la seconde édition [2] de cette somme exhaustive a fourni une nouvelle version mise à jour de l'ensemble des connaissances. Publié plus récemment, l'ouvrage de T.A. Ketter [3] se veut être plutôt un manuel pratique à visée diagnostique et thérapeutique.

Il nous a également semblé important de fournir aux professionnels de la santé francophones un traité sur les troubles bipolaires offrant un vaste panorama actualisé sur les plans conceptuel, épidémiologique, clinique, nosographique, physiopathologique et thérapeutique.

Nous remercions l'ensemble des auteurs nationaux et internationaux qui ont répondu avec enthousiasme à ce projet en y apportant leur expertise et leur expérience. Ce travail collectif offre au lecteur un aperçu global, en français, sur l'état actuel des connaissances.

Deux dimensions nous sont apparues particulièrement novatrices. Tout d'abord, les mécanismes physiopathologiques de la maladie maniaco-dépressive sont mieux appréhendés aujourd'hui (grâce aux données issues de l'imagerie cérébrale et de la chronobiologie notamment). Par ailleurs, la prise en charge thérapeutique des troubles bipolaires s'est considérablement enrichie, non seulement avec la diversification des molécules à notre disposition, mais aussi avec le développement des thérapies individuelles et de groupe (psychoéducation, thérapie cognitivo-comportementale, remédiation cognitive, pleine conscience, thérapie interpersonnelle et sur les rythmes sociaux...).

Ces nouvelles approches permettront peut-être, dans un avenir proche, de reconsidérer le cadre nosographique du spectre bipolaire : un ensemble pléiomorphe comportant en son sein, d'une part, l'ancienne maladie maniaco-dépressive avec ses manifestations franches, ses déterminants neurobiologiques et sa bonne réponse au lithium et, d'autre part, des troubles bipolaires plus atténués (spontanés ou induits, intriqués ou non à des troubles de la personnalité...). Cette perspective néo-kraepelinienne est ouverte par l'essor des neurosciences et l'apport des nouvelles approches thérapeutiques. Elle aboutira sans doute à une plus grande précision de l'évaluation diagnostique et une personnalisation de la prise en charge.

Au milieu du XIX^e siècle, J.-P. Falret avait pour ambition de définir, sur le modèle médical des maladies organiques fondé sur des bases anatomocliniques et le cours évolutif des pathologies, de « véritables » maladies mentales. E. Kraepelin a repris cette ambition. Il est considéré comme le fondateur de la nomenclature psychiatrique actuelle et le père de la maladie maniaco-dépressive.

Cependant, la littérature médicale française fut une source d'inspiration majeure pour la synthèse kraepelinienne : « Falret et Baillarger ont été les premiers [...] à nous familiariser avec cette maladie » (pour reprendre les propres mots de Kraepelin [4]). Puisse cet ouvrage s'inscrire modestement, mais résolument dans cette tradition... Et nous pourrions faire nôtre ce souhait exprimé dans l'avant-propos du premier traité en français sur la maladie maniaco-dépressive signé par Antoine Ritti [5] : « Puisse ce livre contribuer à faire mieux connaître une affection plus fréquente qu'on n'est généralement porté à le croire, et susciter de nouveaux travaux destinés à en éclaircir les points encore obscurs ! »

Marc-Louis BOURGEOIS, Christian GAY,
Chantal HENRY et Marc MASSON

RÉFÉRENCES

1. BOURGEOIS ML, VERDOUX H. Les troubles bipolaires de l'humeur. Paris, Masson, 1995, 258 pages.
2. GOODWIN FK, JAMISON KR. Manic-depressive illness bipolar disorders and recurrent depression, 2nd ed. New York, Oxford University Press, 2007, 1 262 pages.
3. KETTER TA. Handbook of diagnosis and treatment of bipolar disorders. Washington, American Psychiatric Publishing, 2010, 754 pages.
4. KRAEPELIN E. Cent ans de psychiatrie, suivi de : La folie maniaco-dépressive (1899). Traduction française par Marc Géraud. Bordeaux, Mollat, 1997, 350 pages.
5. RITTI A. Traité clinique de la folie à double forme : folie circulaire, délire à formes alternes. Paris, Octave Doin, 1883, 393 pages.

ÉVOLUTION DES IDÉES JUSQU' AUX CLASSIFICATIONS ACTUELLES

.....

TROUBLES MANIACO-DÉPRESSIFS ET BIPOLAIRES : HISTORIQUE DU CONCEPT

.....

M.-A. Crocq

On parle de troubles bipolaires depuis le DSM-III. Cette entité nosologique a succédé, sans en être un synonyme exact, à la folie maniaco-dépressive définie par Emil Kraepelin. La mélancolie et la manie renvoient à des affects et des comportements décrits depuis l'Antiquité, mais c'est Kraepelin qui, à la fin du XIX^e siècle, transforma l'alternance de dépression et de manie en une seule entité clinique qu'il appela folie maniaco-dépressive.

ORIGINES GRÉCO-ROMAINES

La mélancolie (bile noire) et la manie (folie, rage, furie) sont des mots grecs. La mélancolie est déjà mentionnée dans le *Corpus Hippocraticum* – un recueil de textes médicaux attribués à Hippocrate (460-377 av. J.-C.). Pour les médecins de l'époque romaine (Galien, etc.), la mélancolie et la manie sont des catégories nosologiques à part entière. Les historiens de la psychiatrie [20] attribuent généralement à Arétée de Cappadoce (I^{er} siècle ap. J.-C.), adepte d'Hippocrate, auteur hellénophone établi à Alexandrie dans la partie orientale de l'empire romain, les premières descriptions de la succession de la mélancolie et de la manie chez un même patient. Autrement dit, Arétée de Cappadoce semble être le premier auteur à avoir établi un lien clair entre mélancolie et manie. Il écrit en effet dans le chapitre V de *De la mélancolie* [6] : « La mélancolie [...] me paraît être un commencement de manie [...]. Les malades restent taciturnes, tristes, abattus, apathiques, et cela sans raison [...]. Bientôt ils prennent leurs propres rêves pour des choses vraies, terribles,

évidentes [...]. Puis un moment après ils deviennent prodigues, généreux, de la plus grande libéralité. »

Il faut toutefois se méfier des anachronismes dans l'interprétation des textes classiques car les termes diagnostiques antiques ont des significations parfois différentes de l'usage actuel. Jusqu'à l'époque moderne, la mélancolie, associée selon la théorie humorale à la bile noire et à la rate, tendait à désigner divers troubles mentaux marqués par un repli, aussi bien des troubles dépressifs sévères que des états hébétéphréniques. La manie, traduite par *furor* en latin, pouvait être un diagnostic pour toutes sortes d'états psychotiques agités, en rapport avec des bouffées délirantes ou des délires paranoïdes. La manie était parfois distinguée dans la littérature gréco-romaine des cas de *phrenitis* (de *phren*, cerveau) – délire aigu, typiquement fébrile, associé à une supposée inflammation cérébrale. L'adjectif moderne frénétique dérive de ce mot.

Une question, attribuée à Aristote (Aristote, Problème XXX), demande : « Pourquoi tous ceux qui furent exceptionnels en philosophie, en poésie ou dans les arts, étaient-ils de toute évidence mélancoliques, certains au point de contracter des maladies causées par la bile noire, comme Héraclès dans les mythes héroïques ? » La mythologie rapporte en effet qu'Héraclès (Hercule) tua ses enfants au cours d'un accès de folie qui fut ensuite soigné par de l'hellébore, plante médicinale utilisée dans l'antiquité pour traiter la manie et la mélancolie. Cette citation d'Aristote doit être le premier texte abordant le thème du lien entre troubles thymiques et créativité. Comme on le sait, cette question a été développée récemment par des auteurs comme N. Andreasen [3] et H. Akiskal [2]. H. Akiskal avance l'hypothèse que

les troubles bipolaires existaient comme réservoir de gènes pour des tempéraments adaptatifs et pour le génie.

ÉPOQUE CLASSIQUE

Des écrivains et des artistes ont été régulièrement fascinés, tout au long du XIX^e et du XX^e siècle, par l'ouvrage devenu classique de l'anglais Robert Burton (1577-1640) sur *L'Anatomie de la mélancolie* [7]. Ce livre volumineux a été retravaillé par son auteur au fil de plusieurs éditions successives. Un attrait de l'ouvrage réside dans sa richesse encyclopédique et dans l'abondance de citations qu'il contient. Burton était un excellent latiniste et il a essayé de condenser en un seul ouvrage tout le savoir classique qui pouvait tenir dans une bibliothèque au début du XVII^e siècle. Pour cette raison, son livre a été décrit comme un pont entre plusieurs époques, synthétisant la science antique tout en préfigurant la psychiatrie moderne. On y trouve une première utilisation de la mélancolie dans son sens moderne de dépression, avec une description de son alternance avec la manie. Burton décrit-il aussi son propre cas ? Au début du livre, l'auteur décrit en vers un vécu maniaque et mélancolique : « Quand je vais rêver solitaire/Aux pensées des choses futures/Et bâtis des châteaux en l'air/Sans crainte et sans amertume/Livré au plaisir de mes doux fantasmes/Le temps me semble courir vite – Quand je suis allongé tout seul/Et que je repense à tout ce que j'ai fait de mal/Mes pensées me tyrannisent/La peur et le chagrin me surprennent/Que je sois immobile ou agité, Le temps me paraît très lent ».

R. Burton s'intéresse à tous les aspects culturels et notamment à l'influence attribuée aux astres sur l'humeur. La planète Saturne et la conjonction de Saturne avec Mars ou Jupiter ont été très longtemps associées dans la culture occidentale à la mélancolie, et aux fluctuations thymiques, respectivement. Peut-être est-ce parce que Saturne, avant la découverte de Pluton, était la planète la plus distante du Soleil et donc la plus froide ; Jupiter ou Mars sont associées au pouvoir ou à l'action. Le dictionnaire Littré écrit que saturnien « s'est dit d'une personne d'humeur triste, morose, à cause des propriétés attribuées par l'astrologie à la planète Saturne, par opposition à jovial ». Ainsi la mélancolie de l'empereur Auguste est-elle expliquée, selon le réformateur

allemand Philippe Melanchthon, par la conjonction de Saturne et de Jupiter (Burton, p. 130). La même conjonction céleste entre Saturne et Jupiter avait été retrouvée dans l'horoscope que l'astronome Johannes Kepler dressa pour Wallenstein, le chef de guerre de la guerre de Trente Ans. Ce thème est exploité par Friedrich Schiller dans la pièce dramatique qu'il écrivit sur Wallenstein – ce dernier doit saisir le moment où Saturne laisse la place à Jupiter pour sortir de l'introspection et passer à l'action, avec l'idée que la mutation ininterrompue des astres prive l'homme de tout contrôle sur ses humeurs (Schiller, *Wallensteins Tod*, vers 25-35).

AUBE DE LA PSYCHIATRIE MODERNE

Jean-Étienne Dominique Esquirol (1772-1840), élève le plus proche de Pinel, est le fondateur de la nosologie française ; il essaya de fonder une classification psychiatrique sur des bases scientifiques, notamment statistiques. Il proposa le terme « lypémanie » (du grec *lype*, tristesse) pour remplacer le terme mélancolie rendu trop imprécis par un long usage. Il isola au niveau sémiologique la dimension affective en distinguant la lypémanie des « monomanies ». Il établit, par une approche statistique, le rôle étiologique de l'hérédité et le caractère saisonnier des troubles de l'humeur (pic en mai). Il écrit (Esquirol, p. 425) [8] : « Hippocrate et tous les auteurs qui l'ont suivi assurent que l'automne est la saison qui produit le plus grand nombre de mélancolies ; Cabanis remarque que l'automne est d'autant plus fertile en maladies de cette espèce que l'été s'est montré plus chaud et plus sec. Cette remarque est confirmée par ce que j'ai observé pendant l'automne de 1818. Je serais porté à croire que le printemps et l'été produisent au moins dans nos régions tempérées plus de mélancolies que les autres saisons. Peut-être cette différence dépend-elle de la différence des climats. [...] Le printemps au reste est la saison la plus favorable à la guérison des lypémaniques, tandis que la lypémanie s'exaspère ordinairement pendant l'automne et l'hiver. »

Wilhelm Griesinger (1817-1868) [11], principal fondateur d'une psychiatrie scientifique en Allemagne au milieu du XIX^e siècle, représente le moment où la psychiatrie germanophone commence à influencer décisivement la pensée psychiatrique du reste de l'Europe. Il a clairement reconnu que la dépression et la manie sont liées (1845). Il décrivait la maladie

comme un « cercle », avec des passages réguliers d'une forme à l'autre. Il décrit aussi le caractère saisonnier des troubles (début de la mélancolie en automne et en hiver, début de la manie au printemps) ainsi que les cycles rapides.

Jean-Pierre Falret (1794-1870) décrit en 1854 la « folie circulaire » [9, 12], caractérisée par la répétition régulière d'un état maniaque, d'un état mélancolique, puis d'un intervalle lucide plus ou moins long. Il suggérait que l'hérédité jouait un rôle étiologique important. À la différence de la folie maniaco-dépressive que définira ultérieurement Kraepelin, le concept de folie circulaire de Falret était plus restreint. Jules Baillarger (1809-1890) présenta en 1854 six cas de « folie à double forme », caractérisés par deux périodes régulières, l'une de dépression et l'autre d'excitation. Il voulut se faire reconnaître la priorité de la découverte, mais, selon Pierre Pichot [18], Falret conçut cette affection avant Baillarger. De même que la démence précoce fut mentionnée par Morel comme description séméiologique avant que Kraepelin n'en fasse un concept de maladie, la description de la maniaco-dépression par Falret et Baillarger s'arrêta à un syndrome trop délimité sans parvenir au stade d'une maladie différenciée avec plusieurs formes.

EMIL KRAEPELIN ET LA DÉFINITION D'UNE MALADIE

Emil Kraepelin (1856-1926), né la même année que Freud, est, avec ce dernier, l'artisan principal du développement de la psychiatrie au tournant du XIX^e et du XX^e siècle. Alors que Freud est resté très célèbre, Kraepelin a été redécouvert au moment de la publication du DSM-III. Kraepelin a rassemblé la dépression, la manie et les états mixtes dans la catégorie diagnostique unique de la folie maniaco-dépressive. Les classifications de Kraepelin ont beaucoup évolué au fil des éditions successives de son traité de psychiatrie [13], depuis la 1^{re} édition en 1883 (*Compendium der Psychiatrie*) jusqu'à la 9^e édition posthume. La figure 1-1 montre la genèse du concept kraepelinien de maladie maniaco-dépressive, résultant du regroupement progressif de diverses entités nosologiques entre les 4^e et 8^e éditions. Le terme de « maladie (littéralement : folie [*Irresein*]) maniaco-dépressive » apparaît avec la 6^e édition (1899). C'est également dans cette même édition qu'apparaît le terme de *dementia praecox*, qui regroupe trois formes : hébéphrénique, catatonique et paranoïde. Remarquons que Kraepelin a choisi le terme « folie maniaco-dépressive » plutôt que celui de « maniaco-mélancolique ». Il a ainsi

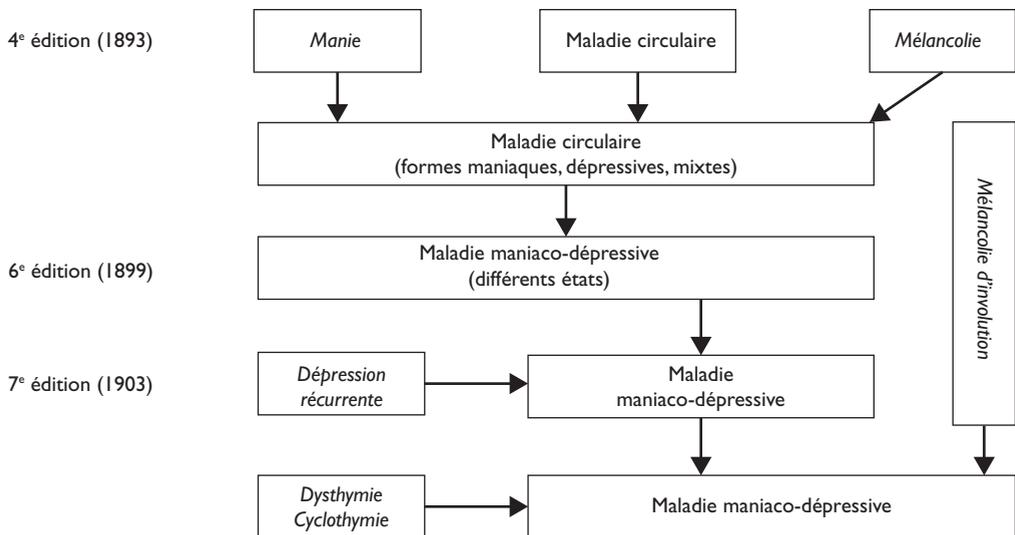


FIGURE 1-1. – Évolution du concept de maladie maniaco-dépressive dans les éditions successives du traité de Kraepelin. (D'après Kraepelin E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Leipzig, Barth Verlag, 1816.)

consacré le terme dépression, dont l'emploi était déjà assez fréquent depuis le XVIII^e siècle [23].

La mélancolie d'involution n'a été incorporée dans la maladie maniaco-dépressive (MMD) qu'à partir de la 8^e édition. En effet, elle semblait avoir une évolution chronique et ne pas évoluer vers un rétablissement, et le critère d'évolution cyclique plutôt que régulière était capital pour Kraepelin. En revanche, en se fondant sur le critère d'évolution épisodique, Kraepelin estimait que les psychoses du post-partum appartenaient à la MMD. Les états mixtes étaient primordiaux dans la pensée de Kraepelin, car ils prouvaient que la manie et la dépression n'étaient pas des maladies distinctes mais deux aspects d'une même affection. Kraepelin a pensé un moment qu'il existait trois fonctions (pensée, humeur et volonté) qui oscillaient selon des phases différentes ou indépendantes, ce qui produisait mathématiquement huit types d'état mixte possibles. Par exemple, une stupeur maniaque était observée quand la pensée était accélérée alors que la volonté et l'humeur étaient déprimées. Avant de tempérer son jugement à la fin de sa carrière, Kraepelin estimait que le mode évolutif était beaucoup plus important que les symptômes instantanés pour le diagnostic différentiel entre MMD et démence précoce. Ainsi Kraepelin pose-t-il dans ses leçons cliniques [14] un diagnostic de MMD chez des patients présentant des hallucinations évocatrices de schizophrénie selon le DSM-III et le DSM-IV (symptômes de premier rang de Kurt Schneider), dès que l'évolution présente une certaine cyclicité, avec des améliorations et des récidives. Il écrit ainsi à propos d'un patient « typiquement » maniaco-dépressif : « Tout le monde connaît

ses pensées. S'il écrit, les mots sont répétés devant la porte. Dans le craquement du plancher, dans le sifflement du train, il perçoit des exhortations, des ordres ou des menaces. Le Christ lui apparaît dans la nuit, ainsi qu'une silhouette dorée qui est l'esprit de son père. Il reçoit par la fenêtre des messages sous la forme de signes colorés. »

Selon les statistiques de Kraepelin (903 cas, 8^e édition), les premiers épisodes maniaco-dépressifs survenaient le plus souvent entre 15 et 20 ans, peu après la puberté physiologique. En revanche, Kraepelin observait rarement des premiers épisodes avant la puberté. Kraepelin avait montré que, la cyclicité s'accélérait au cours de l'évolution de la maladie. La durée des épisodes augmentait et les intervalles libres se raccourcissaient. Un auteur anglais, E. Slater [16], a réexaminé et confirmé les résultats de Kraepelin, après avoir corrigé un biais mathématique (les cas qui rechutaient souvent étaient surreprésentés dans les calculs). E. Slater confirme l'accélération de la maladie, reprise par la théorie du *kindling* [19]. Il confirme en outre dans les données de Kraepelin l'existence d'un pic principal en mai-juin et d'un pic secondaire en septembre ; chaque patient donné a tendance à rechuter dans la même saison de l'année ; chaque patient a son propre intervalle libre moyen, son propre rythme, et sa tendance à rechuter après un intervalle donné.

Le tableau 1-I montre le diagnostic différentiel des états dépressifs selon Kraepelin. Il pensait que la majorité des états dépressifs appartenaient à la maladie maniaco-dépressive. Cependant, il laissait la possibilité de diagnostiquer des cas de dépressions

TABLEAU 1-I. – Diagnostic différentiel d'un état dépressif selon E. Kraepelin [14].

<i>Affection</i>	<i>Contexte</i>	<i>Signes et symptômes</i>
État mélancolique	Appartient à la maladie maniaco-dépressive	Inhibition de la pensée et de la volonté
État de base mélancolique léger (<i>Leichte melancholische Grundzustände</i>)	Idem	Dure toute la vie. Irruption d'épisodes maniaques ou dépressifs
Dépression « psychogène » des psychopathes à la volonté faible (<i>willenschwache Psychopathen</i>)	Facteurs déclenchants	Pas d'inhibition de la pensée
Dementia præcox	Phase débutante	Le contenu des idées délirantes n'est pas une indication pour le diagnostic
Syphilis	Examen somatique et sérologique	Mémoire et jugement
Artériosclérose	Âge, pression artérielle élevée	Signes neurologiques en foyer
Sénilité (<i>Altersblödsinn</i>)	« Peu d'information » États d'involution	Atrophie corticale (<i>Rindenverödung</i>)
Névrose traumatique	Liée au travail	Céphalées, paralysies

réactionnelles à des facteurs déclenchant chez des personnalités fragiles. Dans le tableau 1-I, « psychopathe » désigne des personnalités fragiles et la névrose traumatique renvoie plus à un traumatisme physique (accidents de chemin de fer par exemple).

LE CONCEPT DE MALADIE MANIACO-DÉPRESSIVE CHEZ LES CONTEMPORAINS ET LES SUCCESEURS DE KRAEPELIN

La maladie maniaco-dépressive est peu traitée dans l'œuvre complète de Freud. Sigmund Freud a soigné l'homme aux loups (Sergei Pankeyev) [10] pour une névrose infantile. On sait que ce patient avait aussi consulté Kraepelin à Munich et que celui-ci avait porté un diagnostic de folie maniaco-dépressive. L'homme aux loups présentait des antécédents familiaux (décès par suicide de sa sœur aînée, Anna, et de son père) qui orienteraient aujourd'hui vers un diagnostic de trouble thymique. Les premiers travaux psychanalytiques majeurs sur la maladie maniaco-dépressive sont dus à Karl Abraham [1]. Karl Abraham (1877-1925) s'est formé auprès de Bleuler près de Zurich. Il est devenu l'un des disciples les plus proches de Freud. Il a décrit six cas de

TABLEAU 1-II. – Symptômes de premier rang selon K. Schneider [22].

1. Voix qui conversent entre elles (*Stimmen in der Form von Rede und Gegenrede*)
2. Hallucinations commentant les actions du sujet (*Begleitung des eigenen Tuns mit halluzinierten Bemerkungen*)
3. Les propres pensées sont perçues sous la forme d'hallucinations auditives (*Gedankenlautwerden*)
4. Ressentir une influence au niveau corporel, notamment sexuel (*Körperliche, insbesondere sexuelle Beeinflussungen*)
5. Vol des pensées, influence sur les pensées, pensées imposées, divulgation de la pensée (*Gedankenentzug, Gedankenbeeinflussung, Gedankeneingebung, Gedankenausbreitung*)
6. Signification délirante donnée à des perceptions normales (*Wahnwahrnehmung*)
7. Sentiments, pulsions et volonté sont influencés ou « produits » par autrui (*alles von anderen "Gemachte" oder Beeinflusste auf dem Gebiet des Fühlens, Strebens und des Wollens*)

N.B. : la présence des items 1 ou 2 permet de satisfaire le critère A de la schizophrénie dans le DSM-IV.

« folie maniaco-dépressive » suivis par lui en psychothérapie. La psychogenèse de la névrose obsessionnelle et celle de la folie maniaco-dépressive seraient selon lui très proches.

La dichotomie kraepelienne, fondée sur l'opposition entre la maladie maniaco-dépressive et la démence précoce, posait plusieurs problèmes, principalement celui du diagnostic différentiel entre ces deux entités (Kurt Schneider) ainsi que celui de l'existence de psychoses cycloïdes intermédiaires (Karl Leonhard). Kurt Schneider (1887-1967) [21] a décrit pour la première fois en 1939 des symptômes de premier rang, considérées comme pathognomoniques de la schizophrénie (Tableau 1-II). Certains de ces symptômes de premier rang ont été repris dans le DSM-IV où ils permettent à eux seuls de satisfaire le critère A pour le diagnostic de schizophrénie. C. Rosen et al. [22] ont étudié pendant 20 ans 59 patients schizophrènes et 27 patients présentant des troubles bipolaires avec une symptomatologie psychotique. Leurs résultats indiquent que les deux symptômes de premier rang de Kurt Schneider cités dans le critère A de la schizophrénie dans le DSM-IV peuvent être observés dans les troubles bipolaires, tout en restant cependant plus fréquents et plus sévères dans la schizophrénie.

La dichotomie kraepelienne a été combattue par l'école de Wernicke, Kleist et Leonhard, qui a débouché sur une classification des psychoses endogènes plus complexes. Le tableau 1-III présente la classification des troubles endogènes de K. Leonhard [15]. Karl Kleist (né en 1879 et mort en 1960) est considéré comme le père de la notion de bipolarité, reprise dans le DSM-III et le DSM-IV. Après des études à Strasbourg, Kleist s'est formé avec A. Alzheimer dans la clinique de Kraepelin à Munich, puis il a été l'élève de C. Wernicke. Il a identifié plusieurs psychoses cycloïdes qui alternent entre deux pôles, autres que les pôles maniaques et dépressifs (par exemple pôles hyperkinésie et akinésie, pôles stupeur et confusion agitée), et qui ont une évolution favorable. Les travaux de l'école de Wernicke, Kleist et Leonhard [5] ont été repris en 1966 par les études de Jules Angst [4] et de Carlo Perris [17] montrant que la dépression unipolaire (« endogène ») différait des troubles bipolaires par des caractéristiques génétiques, le sex-ratio, la personnalité prémorbide et l'évolution. La distinction unipolaire/bipolaire a été intégrée dans le DSM-III en 1980.

TABLEAU 1-III. – Classification des psychoses endogène selon K. Leonhard. (D'après Leonhard E. Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie. 8. Auflage. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2003.)

<i>Psychoses phasiques</i>
Maladie maniaco-dépressive
États symptomatiques mélancoliques et maniaques purs
États symptomatiques dépressifs et euphoriques purs
<i>Psychoses cycloïdes avec des épisodes morbides aigus et brutaux, sans symptômes résiduels après rémission</i>
Psychose angoisse-élation (<i>Angst-Glück Psychose</i>) avec une perturbation primaire des affects
Psychose confuse excitation-inhibition (<i>Erregt-gehemmte Verwirrtheitspsychose</i>) avec une perturbation primaire de la pensée
Psychoses de la motilité hyperkinétiques-akinétiques (<i>Hyperkinetisch-akinetische Motilitätspsychose</i>) avec une perturbation primaire de la motilité
<i>Schizophrenies non systematisées, où l'évolution se fait souvent vers un état résiduel modéré</i>
Paraphrénie chargée en affects (<i>Affektvolle Paraphrenie</i>), perturbation primaire des affects
Cataphasie (<i>Schizophrenasie</i>), perturbation primaire de la pensée
Catatonie périodique, perturbation primaire de la motilité
<i>Schizophrenies systematisées, où l'évolution torpide se fait souvent vers un état résiduel sévère</i>
Schizophrenies systematisées simples
– hétéphrénies (perturbation primaire des affects) avec quatre sous-types
– formes paranoïdes (ou paraphréniques) (perturbation primaire de la pensée) avec six sous-types
– catatonies (perturbation primaire de la motilité) avec six sous-types
Schizophrenies systematisées combinées (catatonies, hétéphrénies, paraphrénies)

RÉFÉRENCES

1. ABRAHAM K. Préliminaires à l'investigation et au traitement psychanalytique de la folie maniaco-dépressive et des états voisins pp. 212-226. In : Œuvres complètes, tome I (1907-1914). Paris, Payot et Rivages, 2000. [Trad. de "Ansätze zur psychoanalytischen Erforschung und Behandlung des manisch-depressiven Irreseins und

verwandten Zustände", Zentralblatt für Psychoanalyse, II, 6, 1912.]

- AKISKAL HS, AKISKAL KK. In search of Aristotle : temperament, human nature, melancholia, creativity and eminence. *J Affect Disord*, 2007, 100 : 1-6.
- ANDREASEN NC. The relationship between creativity and mood disorders. *Dialogues Clin Neurosci*, 2008, 10 : 251-255.
- ANGST J. Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen. Eine genetische, soziologische und klinische Studie. Berlin, Springer, 1966.
- ANGST J, MARNEROS A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord*, 2001, 67 : 3-19.
- ARÉTÉE DE CAPPADOCE. Des signes et des causes des maladies chroniques, Livre premier. Trad. de M. L. Renaud (1834) (<http://asklepios.chez.com/areteus/renaud.htm>)
- BURTON R. The anatomy of melancholy (1621). Clarendon Press/Oxford University Press, 1989-1994, 3 volumes, ed. by Thomas C. Faulkner, Nicolas K. Kiessling, Rhonda L. Blair.
- ESQUIROL JED. Des maladies mentales. Paris, J.B. Baillière, 1838.
- FALRET JP. La folie circulaire. *Bull Acad Méd*, 1853-1854, 19 : 382-400.
- FREUD S. Standard edition. Vol. XVII, p. 8.
- GRIESINGER W. Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten für Ärzte und Studierende. Stuttgart, Krabbe, 1845.
- HAUSTGEN T, AKISKAL H. French antecedents of "contemporary" concepts in the American Psychiatric's Association's classification of bipolar (mood) disorders. *J Affect Disord*, 2006, 96 : 149-163.
- KRAEPELIN E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte. Achte, vollständig umgearbeitete Auflage. Leipzig, J.A. Barth, 1920.
- KRAEPELIN E. Einführung in die Psychiatrische Klinik. Leipzig, Barth Verlag, 1916.
- LEONHARD K. Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie, 8. Auflage. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2003.
- OEPEN G, BALDESSARINI RJ, SALVATORE P, SLATER E. On the periodicity of manic-depressive insanity, by Eliot Slater (1938): translated excerpts and commentary. *J Affect Disord*, 2004, 78 : 1-9.
- PERRIS C. A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. *Acta Psychiatr Scand*, 1966, 194 (Suppl.) : 1-89.
- PICHOT P. Tracing the origins of bipolar disorder : from Falret to DSM-IV and ICD-10. *J Affect Disord*, 2006, 96 : 145-168.
- POST RM, PUTNAM F, CONTEL NR, GOLDMAN B. Electroconvulsive seizures inhibit amygdala kindling : implications for mechanisms of action in affective illness. *Epilepsia*, 1984, 25 : 234-239.
- QUÉTEL C. Histoire de la folie. Paris, Tallandier, 2009.

21. ROSEN C et al. Diagnostic and prognostic significance of Schneiderian first-rank symptoms : a 20-year longitudinal study of schizophrenia and bipolar disorder. *Comprehens Psychiatry*, 2011, 52 : 126-131.
22. SCHNEIDER K. *Klinische Psychopathologie*. Stuttgart, Thieme, 1950.
23. SHORTER E. *A historical dictionary of psychiatry*. Oxford, Oxford University Press, 2005, 338 pages.

DICHOTOMIE UNIPOLAIRE-BIPOLAIRE ET SPECTRE BIPOLAIRE DANS LES TROUBLES DE L'HUMEUR

.....

M.-L. Bourgeois

« Il y a de nombreuses preuves qu'un spectre bipolaire élargi existe dans les échantillons cliniques et qu'il est fréquemment retrouvé dans la communauté. »
Jules Angst (1998)

Kraepelin dans la « psychose maniaco-dépressive » (PMD) inclut largement tous les états psychiatriques qui ne ressortent pas du domaine de la *dementia praecox* (schizophrénie), en particulier ceux qui restent épargnés par les symptômes maniaques et hypomaniaques. Ultérieurement, on a assisté à une parcellisation de tableaux cliniques différenciés. Certains auteurs tendent à multiplier les formes cliniques, ce sont les *plitters*, émetteurs de la psychopathologie, que l'on peut opposer aux *lumpers*, rassembleurs en grands ensembles psychopathologiques et qui, comme Kraepelin, regroupent de multiples formes cliniques. La solution actuelle réside dans le « spectre bipolaire », comprenant finalement phénotypes et endophénotypes.

Il convient de rendre hommage ici à Antoine Ritti (1844-1920) [45, 46] trop souvent oublié des Français, dont l'ouvrage (1883) rassemblait 80 observations et marquait une étape importante dans l'histoire des troubles bipolaires. A. Ritti rend hommage aussi bien à son maître Jules Baillarger qu'à Jean-Pierre Falret. G. Berrios [19, 20] signale aussi son concurrent Mordret, arrivé second dans la compétition proposée par l'Académie de médecine en 1880. Berrios dans ses deux ouvrages magistraux sur l'histoire de la psychiatrie clinique et des symptômes mentaux [19, 20] mentionne « la magnifique monographie de Ritti », et celle de Mordret qui obtint en 1880 le 2^e prix de l'Académie de médecine : « ces deux monographies.... ont

créé la base conceptuelle de la maladie qui devait devenir la pièce centrale du cercle maniaco-dépressif de Kraepelin ». « C'était dans l'air », commente Berrios.

FONDEMENTS ACTUELS DE LA DICHOTOMIE

Avec le DSM-III (1980) fut officialisée la distinction unipolaire-bipolaire (UP-BP), issue des travaux simultanés mais indépendants de J. Angst [13], C. Perris [44] et de G. Winokur et P. Clayton [49], séparant les troubles unipolaires (UP) des troubles bipolaires (BP) sur la base de différences cliniques, évolutives, familiales et des réponses thérapeutiques. Cette bipartition s'inscrivait dans la tradition germanique de C. Wernicke, K. Kleist et K. Leonhard [37, 40]. Dans les troubles bipolaires, le différenciateur cardinal est représenté par l'épisode d'excitation maniaque ou hypomaniaque. Ces deux derniers syndromes permettent de différencier dans le DSM-IV (1994), les troubles bipolaires type I (BP I) avec épisodes maniaques, et les troubles bipolaires type II, avec des épisodes d'excitation n'excédant pas le niveau d'intensité de l'hypomanie. Il existerait une relative stabilité diagnostique sur le long terme : selon le DSM-IV, 5 à 15 p. 100 seulement des BP II passant

dans la catégorie BP I en raison de l'apparition ultérieure d'un état maniaque complet.

En 1995, H. Akiskal et al. [9] ont publié les résultats du suivi sur 11 ans de 559 patients (étude sur la dépression du National Institute of Mental Health [NIMH], *collaborative study of psychobiology of depression*) ayant présenté un état dépressif majeur du type unipolaire. Au bout de 11 ans, 12,5 p. 100 avaient présenté un état maniaque ou hypomaniaque. Il s'agissait donc de *converters* sortant du cadre des dépressions unipolaires et devenant ainsi des bipolaires type I (3,9 p. 100) ou type II (8,6 p. 100). Les caractéristiques de cette minorité de patients entrant dans le cadre des troubles bipolaires type II (mais pas pour les BP type I) étaient : 1) labilité de l'humeur ; 2) énergie-activité ; 3) rêverie diurne. Ainsi sur le long terme, la stabilité diagnostique (UP ou BP) semble relativement bonne pour la majorité des patients. Cependant pour différents auteurs contemporains, la distinction n'est pas nette, d'où le succès du modèle d'un spectre bipolaire avec des formes intermédiaires et des risques de passage d'une forme à l'autre. La distinction n'est pas académique puisque l'on déconseille vivement la prescription de médicaments dits antidépresseurs pour les patients du type bipolaire.

L'hypomanie est un indice sensible d'appartenance au registre bipolaire type II (BP II), dont la frontière paraît cependant floue, surtout si l'on accepte à la suite de J. Angst le critère d'une hypomanie durant seulement 1 ou 2 jours (mais répétitive au cours de l'année).

On a voulu aussi isoler un type BP III avec virage hypomaniaque ou maniaque lié à la prise d'un médicament (antidépresseur, corticoïde ou autre). J. Angst veut ainsi inclure dans un spectre bipolaire élargi toutes les manifestations d'excitation quelle qu'en soit la durée, les circonstances et causes déclenchantes comme par exemple l'état amoureux romantique. On retrouve ainsi l'un des éléments de la propension à la création artistique, littéraire ou plastique des personnes du spectre bipolaire.

PROPOSITIONS DE SUBDIVISION DES TROUBLES BIPOLAIRES

Chaque auteur a proposé un tableau de classification des diverses présentations de pathologie affective (Tableau 2-I).

Concernant le trouble unipolaire de l'humeur (état dépressif récidivant), pour établir et valider

TABLEAU 2-I. – Sous-groupes (*subtyping*) de bipolaires. Distinction unipolaire/bipolaire [13, 39, 44, 49]

Bipolaire I	Manie (hospitalisation) + dépression (hospitalisation ou non)
Bipolaire II	Dépression (hospitalisation) + hypomanie ou manie modérée (hospitalisation non nécessaire) [31, 32, 33]
Bipolaire III	Dépression + histoire familiale de manie Dépression + (hypo)manie pharmacologique [7]
But et intérêt	Exclusion du groupe unipolaire de formes impures (groupe homogène d'unipolaires) BP II et III = frange des unipolaires typiques

cette catégorie nosographique, on a voulu préciser le nombre d'épisodes dépressifs requis : 3 épisodes pour Perris, 2 pour Schou, 1 seulement pour les auteurs plus récents. D'autres critères sont requis pour distinguer les états dépressifs ressortissant au spectre bipolaire. On trouvera plus loin les caractéristiques des épisodes dépressifs probablement de nature bipolaire et celles des dépressions UP.

Si, pour le DSM-IV, la prévalence du trouble BP II est d'environ 0,5 p. 100 dans la population générale (avec une probabilité sur 5 ans de devenir un trouble BP I dans 5 à 15 p. 100 des cas), pour de nombreux auteurs, beaucoup de dépressions sont « pseudo-unipolaires ». Ainsi pour J. Angst [10], H. Akiskal [8], G. Cassano [28, 29] et beaucoup d'autres auteurs [26], dans au moins la moitié des cas, un état dépressif majeur relèverait du spectre des troubles bipolaires au sens large. Il a été proposé divers schémas et critères permettant de repérer quelles sont les présentations cliniques du spectre bipolaire (Figure 2-1). Cette distinction n'est pas académique mais elle oriente toute la stratégie thérapeutique et le choix de psychotropes (Tableaux 2-II et 2-III).

On décrit par ailleurs *trois niveaux pathologiques* dans le spectre des maladies de l'humeur :

- la pathologie majeure des épisodes thymiques francs : manie et état dépressif majeur ;
- les formes atténuées et prolongées : dysthymie (UP), hypomanie pure et cyclothymie ;
- la pathologie « sub-syndromique » de la personnalité (H. Akiskal) ou « tempérament affectif ».

Enfin, dans le droit fil de la modélisation de K. Kleist (1937-1953) et de K. Leonhard (1957),

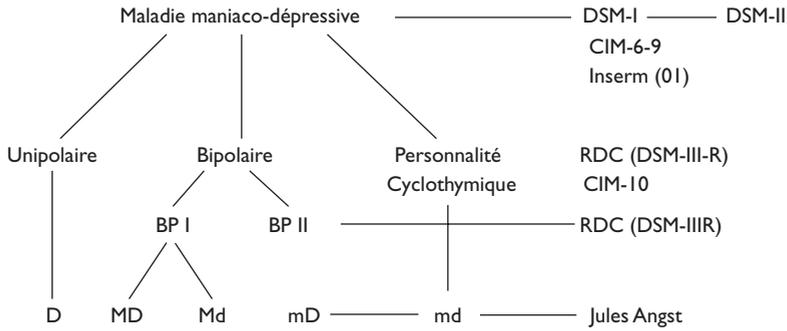


FIGURE 2-1. – Sous-type (*subtyping*) de maladie maniaco-dépressive (PMD) [35]. D : dépression ; d : dépression sub-syndromique ; M : manie ; m : hypomanie.

TABLEAU 2-II. – Sous-types de troubles bipolaires (BP) [38].

Caractéristiques cliniques	
BP I	MD
BP II	[32] Dm
BP III	Manie Hypomanie pharmacologique (TCC) Pas d'épisodes spontanés
BP IV	Personnalité cyclothymique md
BP V	Histoire familiale de BP Sans symptômes personnels « significatifs »
BP VI	Manie unipolaire [1, 3] Cycles rapides Manie secondaire Manie dysphorique États mixtes Tempéraments (H.S. Akiskal)

D : dépression ; d : dépression sub-syndromique ; M : manie ; m : hypomanie

TABLEAU 2-III. – Principaux tableaux cliniques des registres unipolaires (UP) et bipolaires (BP).

Troubles UP	(Durée)	Troubles BP	(Durée)
État dépressif majeur	(> 15 jours)	État dépressif majeur	(> 15 jours)
Dépression récurrente brève	(< 15 jours)	Manie et hypomanie	(> 8 jours ; > 4 jours)
Dysthymie	(> 2 ans)	Cyclothymie	(> 2 ans)

J. Angst a proposé le schéma suivant pour les trois spectres : maniaque, maniaco-dépressif, et dépressif (Tableaux 2-IV et 2-V). Pour Kleist, le trouble bipolaire était une combinaison de deux affections monopolaires, la dépression et la manie. C'est K. Leonhard [40] qui proposa le concept de dépression monopolaire (unipolaire).

Les deux études publiées simultanément en 1966, par C. Perris et J. Angst, avaient des arguments

TABLEAU 2-IV. – Critériologie clinique déterminant la distinction entre les troubles bipolaires et unipolaires.

	Descripteurs		
Hérédité	BP (I et II)	>	UP
Ratio monozygotes/dizygotes élevé (jumeaux)	BP	>	UP
Âge de début	BP = 25-29		UP = 40—44
Sex-ratio	BP : H = F		UP : F > H
Tableau clinique des accès successifs	BP = variabilité		UP : stéréotypé
Nombre d'épisodes (compte tenu de l'âge de début)	BP	>	UP > BP
Durée des épisodes	BP = 3 mois	<	UP = 4 mois
Espérance de vie	BP	<	UP
Suicide	BP		UP
Handicap social	BP	>	UP
Divorce	BP	>	UP
Réponse au lithium	Dépression BP	>	Dépression UP
Biochimie	Plus d'anomalies pour BP		
Personnalité BP	BP ?		UP = <i>typus melancholicus</i>

TABLEAU 2-V. – Critériologie clinique déterminant la distinction bipolaire-unipolaire [13].

<i>Formes unipolaires</i>
Plus d'anxiété
Plus d'agressivité ouverte
Plus de plaintes somatiques
Plus d'agitation psychomotrice
Plus de sensibilité à la douleur
Plus de perte de poids
Etc.
<i>Formes bipolaires</i>
Plus de ralentissement psychomoteur
Plus de variations dans le tableau clinique d'un épisode à l'autre et à l'intérieur d'un même épisode
Plus de labilité de l'humeur dans un même épisode
Plus grande durée du sommeil (ou même hypersomnie)
Sommeil REM plus fréquent (plus d'épisodes)
Etc.

cliniques évolutifs, familiaux, etc. Cette partition fut officialisée par le DSM-III (1980) puis par la CIM-10 (classification internationale des maladies (1981). Le DSM-III-R (1987) ajouta la distinction entre trouble bipolaire type I, manie et dépression (majeure ou mineure) et type II hypomanie et dépression majeure. La cyclothymie (dépression mineure + hypomanie) passa de l'axe II (trouble de la

personnalité) à l'axe I pour devenir un trouble mental à part entière. On notera enfin que les efforts de G. Winokur pour distinguer trois types de dépression unipolaire furent ne fit pas école et furent oubliés.

INDICES DE BIPOLARITÉ [7]

Le tableau 2-VI synthétise les facteurs prédictifs de bipolarisation d'un état dépressif majeur apparemment UP selon H. Akiskal (dans [23]). Ces critères ont été retrouvés dans une étude portant sur 219 malades [21].

NOTION DE SPECTRE BIPOLAIRE

G. Klerman [38] justifiait quant à lui la notion de spectre bipolaire par l'existence d'un patrimoine génétique commun chez des personnes de présentation clinique variée, phénotype divers mais endophénotype apparenté. On en revient donc, comme F. Goodwin et K. Jamison [35] au modèle Kraepelinien élargi.

La notion de spectre (suite ininterrompue de phénomènes) est généralement attribuée à I. Newton (1720), qui en fit le fondement de la théorie des couleurs. Dans le domaine médical, il implique une diversité de tableaux cliniques résultant d'une base

TABLEAU 2-VI. – Variables prédisant une évolution bipolaire (BP) selon H. Akiskal [7].

<i>Facteurs prédictifs</i>	<i>Sensibilité⁽¹⁾</i> (p. 100)	<i>Spécificité⁽²⁾</i> (p. 100)	<i>Valeur prédictive⁽³⁾</i> (p. 100)
Hypomanie pharmacologique	32	100	100
Histoire familiale de bipolarité	56	98	94
Forte charge héréditaire	32	95	87
Dépression avec hypersomnie et ralentissement	59	88	83
Transmission familiale multigénérationnelle continue	39	83	72
Début en post-partum	58	84	88
Début avant 25 ans	71	68	69

(1) Spécificité : pourcentage de non-BP sans la variable ou « vrais négatifs »

(2) Sensibilité : pourcentage de BP avec la variable ou « vrais positifs »

(3) Valeur prédictive ou « confiance diagnostique » ; ou rapport BP positifs/total des positifs (BP + non-BP)

étiopathogénique commune et mieux encore des fondations génétiques (phénotypes et endophénotypes). En psychopathologie, plutôt que des entités discrètes, on tend à privilégier la notion de continuum, et l'approche dimensionnelle plutôt que catégorielle, plus compatible avec la notion de vulnérabilité-facteurs de risque.

CYCLICITÉ ET POLARITÉ CLINIQUE

F. Goodwin et K. Jamison, dans l'introduction de leur ouvrage [35], précisent : « dans notre effort pour limiter et centrer notre texte nous avons suivi le même fil que l'historique ; nous avons commencé avec le schéma de la maladie maniaco-dépressive kraepelinienne, c'est-à-dire une maladie affective récurrente avec ou sans manie. Ultérieurement nous nous sommes focalisés plus exclusivement sur le trouble bipolaire de façon à imposer des limites utilisables à l'étendue de nos efforts. Cependant, une fois immergés dans notre sujet, nous sommes devenus de plus en plus conscients qu'en isolant le trouble bipolaire des autres troubles dépressifs majeurs, et en mettant l'accent sur la polarité plutôt que sur la cyclicité (comme le font les DSM-III et DSM-IV), on préjugeait des relations entre la maladie bipolaire et la maladie unipolaire, et l'on diminuait ainsi l'importance fondamentale de la récurrence. En fin de compte, nous sommes revenus à une position qui était la nôtre au début, convaincus de la valeur du concept unitaire de maladie maniaco-dépressive, tout en conservant une importance spéciale à la forme bipolaire. Les progrès scientifiques et cliniques des deux dernières décennies n'ont fait qu'ajouter à la force de notre *credo* : la cyclicité ou récurrence, aussi importante que la polarité, est fondamentale pour comprendre la maladie maniaco-dépressive... ». Le titre du volumineux ouvrage résume cette notion fondamentale : *Maladie maniaco-dépressive : troubles bipolaires et dépression récurrente*. Les auteurs rendent un hommage aux méticuleuses observations cliniques longitudinales de leurs collègues européens, ainsi qu'au concept de spectre, soulignant la continuité de la maladie avec les fluctuations normales de l'humeur, de l'énergie et des comportements. Est souligné d'emblée le rôle prophylactique du lithium, dont l'effet préventif et thérapeutique s'exerce dans les deux formes de la maladie.

CONCLUSION

Récurrence et polarité thymiques sont au cœur des troubles bipolaires. Dans la réalité clinique, cette dichotomie unipolaire/bipolaire est beaucoup trop réductrice dans le large spectre des troubles de l'humeur, cognitifs, psychomoteurs, impulsifs et comportementaux. On individualisera donc de nombreuses formes cliniques au-delà des formes les plus typiques, circulaires et périodiques qui resteront les modèles prototypiques incontournables, mais relativement rares dans la multitude de formes « atténuées » de la forme maniaco-dépressive, avec troubles co-morbides et de la personnalité.

RÉFÉRENCES

1. ABRAMS R, TAYLOR MA. Differential EEG patterns. In : Affective disorder and schizophrenia, Arch Gen Psychiatry, 1979, 36 : 1355-1358.
2. ABRAMS R, TAYLOR MA. Mania and schizoaffective disorder, manic type : a comparison. Am J Psychiatry, 1976, 133 : 1445-1447.
3. ABRAMS R, TAYLOR MA. Unipolar and bipolar depressive illness : phenomenology and response to electroconvulsive therapy. Arch Gen Psychiatry, 1974, 30 : 320-321.
4. ABRAMS R, TAYLOR MA. Unipolar mania : a preliminary report. Arch Gen Psychiatry, 1974, 30 : 441-443.
5. AKISKAL HS. Diagnosis and classification of affective disorders : new insights from clinical and laboratory approaches. Psychiatr Dev, 1983, 2 : 123-160.
6. AKISKAL HS. Dysthymic and cyclothymic disorders : a paradigm for high-risk research in psychiatry. In : JM Davis, JW Maas. The affective disorders. Washington, American Psychiatric Press, 1983 : 211-231.
7. AKISKAL HS. The bipolar spectrum : new concepts in classification and diagnosis. In : L Grinspoon. Psychiatry Update. Washington, American Psychiatric Press, vol. II : 1983 : 271-292.
8. AKISKAL HS, AKISKAL K. Cyclothymic, hypertymic, and depressive temperaments as subaffective variants of mood disorders. In : A Tasman, MB Riba. Review of psychiatry, vol. 11, ch. 3. Washington, American Psychiatric Press, 1993.
9. AKISKAL HS, JD MASER, PJ ZELLER et al. Switching from « unipolar » to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. Arch Gen Psychiatry, 1995, 52 : 114-123.
10. ANGST J, ADOLFSSON R, BENAZZI F et al. The HCL-32 towards a self assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. J Affect Disord, 2005, 86 : 217-233.
11. ANGST J. L'hypomanie. À propos d'une cohorte de jeunes. Rencontres thématiques internationales, unipolaires et bipolaires : les deux maladies de l'humeur,

- Bordeaux, 2 mars 1991. *Encéphale*, 1992, *XVIII* : S23-S29.
12. ANGST J. Suicides among depressive and bipolar patients, abstract of paper presented at the 141st annual meeting of the American Psychiatric Association, 1988.
 13. ANGST J. Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen. Berlin, Springer, 1966.
 14. ANGST J, MERIKANGAS K, SCHEIDEGGER P et al. Recurrent brief depression : a new subtype of affective disorder. *J Affect Disord*, 1990, *19* : 87-98.
 15. BAILLARGER J. De la folie à double forme. *Ann Méd Psychol*, 1854, *6* : 367-391.
 16. BAILLARGER J. Note sur un genre de folie dont les accès sont caractérisés par deux périodes régulières, l'une de dépression et l'autre d'excitation. *Gazette Hebdom Méd Chir*, 1854, *132* : 263-265.
 17. BERNER P. Devenir du concept maniaco-dépressif dans la psychiatrie de langue allemande. Rencontres thématiques internationales, unipolaires et bipolaires : les deux maladies de l'humeur, Bordeaux, 2 mars 1991. *Encéphale*, 1992, *XVIII* : S15-S18.
 18. BERNER P, GABRIEL E, KATSCHNIG H et al. Diagnostic criteria for schizophrenia and affective psychoses (World Psychiatric Association). Washington, American Psychiatric Association, 1983.
 19. BERRIOS GE, PORTER R. A history of clinical psychiatry. London, Athlone, 1995.
 20. BERRIOS GE. The history of mental symptoms. Cambridge, Cambridge University Press, 1996.
 21. BOURGEOIS ML, VERDOUX H, PEYRE F, DUPART A. Indices et facteurs prédictifs de bipolarité dans les états dépressifs. Étude de 219 patients hospitalisés pour dépression. *Ann Méd Psychol*, 1996, *154* : 577-588.
 22. BOURGEOIS ML. Biographie, Antoine Ritti (1844-1920). *Ann Méd Psychol*. 2009, *169* : 318-320.
 23. BOURGEOIS ML, PEYRÉ F, VERDOUX H. La dépression récurrente brève. Une forme nouvelle et fréquente de trouble de l'humeur ? *Ann Méd Psychol*, 1992, *150* : 390-399.
 24. BOURGEOIS ML. Introduction. Unipolaires et bipolaires: les deux maladies de l'humeur. *Encéphale*, 1992, *XVIII* : 1-4.
 25. BOURGEOIS ML, MARTINEZ R, DEGEILH B et al. Les facteurs prédictifs de la bipolarisation des troubles dépressifs. *Encéphale*, 1988, *XIV* : 353-357.
 26. BOURGEOIS ML. La dépression bipolaire, aspects cliniques thérapeutiques. *Ann Méd Psychol*, 2001, *4* : 251-260.
 27. CAILLARD V. La maladie maniaque, 1 vol. PUF, Paris, Nodules, 1982, 89 pages.
 28. CASSANO GB, AKISKAL HS, SAVINO M et al. Proposed subtypes of bipolar II and related disorders : with hypomanic episodes (or cyclothymia) and with hyperthymic temperament. *J Affect Disord*, 1992, *26* : 127-140.
 29. CASSANO GB, SAVINO M, PERUGI G et al. Major depressive episode : unipolar and bipolar II. Rencontres thématiques internationales, unipolaires et bipolaires : les deux maladies de l'humeur, Bordeaux, 2 mars 1991. *Encéphale*, 1992, *XVIII* : S15-S18.
 30. CORYELL W, ANDREASEN NC, ENDICOTT J et al. The significance of past mania or hypomania in the course and outcome of major depression. *Am J Psychiatry*, 1987, *144* : 309-315.
 31. DUNNER DL, DWYER T, FIEVE RR. Depressive symptoms in patients with unipolar and bipolar affective disorder. *Compr Psychiatry*, 1976, *17* : 447-451.
 32. DUNNER DL, FLEISS JL, FIEVE RR. The course of development of mania in patients with recurrent depression. *Am J Psychiatry*, 1976, *133* : 905-908.
 33. DUNNER DL, TAY LK. Diagnostic reliability of the history of hypomania in bipolar II patients and patients with major depression. *Compr Psychiatry*, 1993, *34* : 303-307.
 34. FALRET JP. Mémoire sur la folie circulaire, forme de maladie mentale caractérisée par la reproduction successive et régulière de l'état maniaque, de l'état mélancolique, et d'un intervalle lucide plus ou moins prolongé. *Bull Acad Méd*, 1854, *19* : 382-415.
 35. Goodwin F, Jamison KR. *Bipolar Disorder Manic depressive illness*, 2nd ed. Oxford, OUP, 2007, 1 262 pages.
 36. HAUSTGEN T, AKISKAL H. French Antecedents of "contemporary" concepts in American Psychiatric Association's classification of bipolar (mood) disorders. *J Affect Disord*, 2006, *96* : 149-163.
 37. KLEIST K. Fortschritte der Psychiatrie. Frankfurt-am-Main, W. Kramer, 1947.
 38. KLERMAN GL. Atypical affective disorder. *In* : Kaplan et Saddock comprehensive textbook of psychiatry, 3rd ed., 1983, *19* : 1339-1342.
 39. KRAEPELIN E. La folie maniaco-dépressive. Traduction Marc Géraud, communication personnelle, 1913.
 40. LEONHARD K. The classification of endogenous psychoses, 5^e ed. Trad. R. Berman. New York, Irvington Publishers, 1979. *Aufteilung der Endogenen Psychosen*, 1^{re} ed., Berlin, Akademie-Verlag, 1957.
 41. MENDEL E. Die Manie. Vienna, Urban and Schwanzenberg, 1881.
 42. MONTGOMERY SA, MONTGOMERY DB, BULLOCH T. Les dépressions unipolaires brèves. Existe-t-il une composante bipolaire ? Rencontres thématiques internationales, unipolaires et bipolaires : les deux maladies de l'humeur, Bordeaux, 2 mars 1991. *Encéphale*, 1992, *XVIII* : S41-S43.
 43. PERRIS C. La distinction entre les troubles thymiques unipolaires et bipolaires. Rétrospective de 25 ans. Rencontres thématiques internationales, unipolaires et bipolaires : les deux maladies de l'humeur, Bordeaux, 2 mars 1991. *Encéphale*, 1992, *XVIII* : S9-S13.
 44. PERRIS C, D'ELIA G. A Study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses : X : mortality, suicide, and life cycles. *Acta Psychiatr Scand*, 1966, *42 (Suppl. 194)* : 172-183.
 45. RITTI A. Traité clinique de la folie à double forme, Folie circulaire, Délire à formes alternes. Paris, Doin, 1883.
 46. RITTI A. Folie à double forme. Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales (Dechambre éd.) tome III, 4^e série, 1878 : 321.
 47. VIETA E, REINARES M, BOURGEOIS ML. Bipolar I and bipolar II : a dichotomy ? *In* : A Marneros, F Goodwin. *Bipolar disorders*. Cambridge, Cambridge University Press, 2005.

48. WEHR TA , GOODWIN FK. Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness ? Am J Psychiatry, 1987, *144* : 1403-1411.
49. WINOKUR G, CLAYTON PJ, REICH T. Manic depressive illness. St. Louis, CV Mosby, 1969.
50. WINOKUR G, CORYELL W, KELLER M et al. A family study of manic depressive (bipolar I) disease : is it a distinct illness separable from primary unipolar depression ? Arch Gen Psychiatry, 1995, *52* : 367-373.
51. WINOKUR G, KADRAMAS A. A polyepisodic course in bipolar illness : possible clinical relationships. Compr Psychiatry, 1989, *30* : 121-127.

CLASSIFICATION DES TROUBLES BIPOLAIRES : DE LA CIM-9 À LA CIM-11 ET DU DSM-III AU DSM-5

.....

C.B. Pull

L'appellation « trouble bipolaire » a fait son apparition dans les classifications psychiatriques officielles en 1980, avec la publication de la troisième édition du *Manuel diagnostique et statistique de troubles mentaux* (DSM-III) [2]. Au cours des éditions suivantes, le DSM-III-R [3], le DSM-IV [4] et le DSM-IV-TR [5], le concept a subi divers remaniements et il a fait l'objet d'une nouvelle révision en vue de la publication du DSM-5 en mai 2013 (www.dsm5.org). Quant à la Classification internationale des maladies, il a fallu attendre 1992 et la 10^e révision ou CIM-10 pour voir apparaître l'appellation « trouble bipolaire ». La classification internationale fait elle aussi l'objet d'une révision à l'heure actuelle et la publication de la version révisée est prévue pour 2015.

MANUEL DIAGNOSTIQUE ET STATISTIQUE DES TROUBLES MENTAUX (DSM)

DSM-III

La troisième édition du DSM a constitué une rupture radicale avec les classifications psychiatriques de l'époque, la Classification internationale des maladies aussi bien que les diverses classifications nationales, y compris la Classification française des maladies mentales.

Rupture avec les classifications traditionnelles

Dans les classifications de l'époque, les troubles mentaux étaient subdivisés essentiellement en fonction de la dichotomie psychose-névrose et ils étaient définis dans un glossaire précisant leurs principales caractéristiques. Les troubles appelés actuellement « bipolaires » étaient classés avec les troubles affectifs majeurs comme formes maniaque, dépressive, circulaire maniaque, circulaire dépressive ou autre de la « psychose ou maladie maniaco-dépressive ».

Dans le DSM-III, la dichotomie psychose-névrose a été abandonnée. Le DSM-III :

- regroupe les troubles mentaux en fonction de leurs caractéristiques communes ;
- est a-théorique par rapport à l'étiologie ou à la physiopathologie ;
- définit chaque trouble mental à l'aide de critères diagnostiques explicites ;
- définit chaque trouble à l'aide de signes et de symptômes aisément identifiables ;
- propose des entretiens diagnostiques structurés ou semi-structurés.

Troubles bipolaires dans le DSM-III

Le DSM-III introduit l'appellation « troubles bipolaires » dans les classifications psychiatriques officielles. Les troubles bipolaires sont regroupés avec les troubles dépressifs dans une même classe, appelée « troubles affectifs », lesquels regroupent « un ensemble de troubles consistant en une perturbation de l'humeur associée à un syndrome dépressif ou

maniaque, complet ou partiel, qui n'est dû à aucun autre trouble physique ou mental ».

Les troubles affectifs sont subdivisés en troubles affectifs majeurs, autres troubles affectifs spécifiques et troubles affectifs atypiques, en fonction de trois critères, concernant leur sévérité, leur polarité et leur durée.

Le diagnostic de trouble affectif majeur [1] repose sur la présence d'un syndrome affectif complet. Un syndrome affectif est complet quand il réunit l'ensemble des critères diagnostiques requis pour un diagnostic d'épisode maniaque ou dépressif majeur, l'un et l'autre défini par des critères diagnostiques explicites. L'absence de tout épisode maniaque dans les antécédents conduit à un diagnostic de dépression majeure. La présence d'un épisode maniaque dans les antécédents signe le diagnostic de trouble bipolaire. Le trouble bipolaire est ensuite subdivisé, en fonction de l'épisode actuel, en trouble bipolaire dépressif, maniaque ou mixte.

Les autres troubles affectifs spécifiques [4] sont caractérisés par un syndrome affectif partiel persistant pendant au moins 2 ans. Ils comprennent le trouble cyclothymique et le trouble dysthymique, définis chacun par des critères diagnostiques explicites.

Enfin, les troubles affectifs atypiques regroupent les troubles affectifs atypiques ne pouvant être classés ni sous (1), ni sous (2). Ils comprennent le trouble bipolaire atypique et la dépression atypique.

DSM III-R [2]

En 1983, l'American Psychiatric Association (APA) décide de procéder à une révision du DSM-III. La version révisée :

- modifie de nombreux critères diagnostiques, afin d'améliorer la cohérence et la clarté de la classification et la précision conceptuelle de chaque trouble ;
- élimine la plupart des hiérarchies diagnostiques, ce qui permet d'attribuer plusieurs diagnostics à la fois.

Révision du DSM-III

La terminologie, l'organisation de la classification et les critères diagnostiques de nombreux troubles sont modifiés dans le DSM-III-R.

Troubles bipolaires dans le DSM-III-R

Les troubles bipolaires restent regroupés avec les troubles dépressifs dans une même classe, mais

l'appellation « troubles affectifs » est remplacée par celle de « troubles de l'humeur ».

Les troubles de l'humeur sont réorganisés. Ils sont subdivisés dans un premier temps en fonction de leur polarité en troubles bipolaires et en troubles dépressifs. Troubles bipolaires et troubles dépressifs sont ensuite subdivisés selon la présence ou l'absence d'un épisode maniaque ou dépressif majeur complet ou incomplet, mais persistant pendant au moins deux années. Les troubles bipolaires sont ainsi subdivisés en trouble bipolaire, cyclothymie et trouble bipolaire non spécifié, les troubles dépressifs en dépression majeure, dysthymie et trouble dépressif non spécifié.

Le DSM-III-R introduit par ailleurs plusieurs autres modifications.

En premier lieu, il permet dorénavant, à l'aide d'un 5^e chiffre du code, de différencier plusieurs degrés de sévérité tant pour les épisodes maniaques que pour les épisodes dépressifs majeurs, en proposant des critères diagnostiques explicites pour les degrés suivants : léger, moyen, sévère (avec ou sans caractéristiques psychotiques), en rémission partielle ou en rémission complète.

En deuxième lieu, il permet de « spécifier » certains aspects particuliers d'un trouble, mais sans pour autant proposer de les coder. La spécification « chronique » pourra ainsi être notée quand un épisode dépressif ou maniaque persiste pendant plus de 2 ans. De même, la spécification « avec caractère saisonnier » pourra être retenue quand les épisodes surviennent régulièrement à une époque précise de l'année.

Enfin, il rend plus strict le seuil du diagnostic d'épisode maniaque en exigeant la présence d'un retentissement marqué sur le fonctionnement social ou professionnel ou la nécessité d'une hospitalisation.

DSM-IV

Avec le DSM-IV, la classification des troubles mentaux entre dans une nouvelle étape de son développement.

Révision du DSM-III

L'élaboration du DSM-IV a été marquée par :

- une importante revue de la littérature ;
- une analyse des données concernant des problèmes diagnostiques controversés ;
- un examen des alternatives possibles ;
- une série d'études sur le terrain ;
- une concertation avec les experts de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) chargés de la révision de la CIM-9.

Troubles bipolaires dans le DSM-IV

Dans le DSM-IV, les troubles maniaques restent groupés avec les troubles dépressifs dans une même classe, mais appelée dorénavant « troubles de l'humeur ». Il modifie l'organisation des troubles, introduit de nouveaux sous-types et des spécifications supplémentaires, et modifie certains critères diagnostiques ou en introduit de nouveaux. La classification des troubles bipolaires est reproduite dans le tableau 3-I.

La définition d'un épisode maniaque repose sur la présence d'au moins 3 (4 si l'humeur est seulement irritable) d'un ensemble de 7 symptômes caractéristiques persistant pendant au moins 1 semaine, et sur celle d'une altération marquée du fonctionnement. La définition d'un épisode hypomaniaque repose également sur la présence de 3 (4 si l'humeur est seulement irritable) des 7 symptômes précédents, persistant pendant au moins 4 jours et sur des modifications indiscutables du fonctionnement.

Les épisodes clairement déclenchés par un traitement antidépresseur sont dorénavant diagnostiqués comme épisodes induits par une substance et ne comptent plus pour le diagnostic de trouble bipolaire I.

Les changements essentiels concernent l'organisation des troubles bipolaires, qui sont divisés en

TABLEAU 3-I. – Troubles bipolaires dans le DSM-IV et le DSM-IV-TR.

F31	Troubles bipolaires
F3x.x [296.xx]	Trouble bipolaire I
F30.x [296.0x]	Épisode maniaque isolé
F31.8 [296.89]	Trouble bipolaire II
F34.0 [301.13]	Trouble cyclothymique
F31.9 [296.80]	Trouble bipolaire non spécifié
F06.3x[293.83]	Trouble de l'humeur dû à une affection médicale générale
F1x.8 [xx.xx]	Trouble de l'humeur induit par une substance
F39 [296.90]	Trouble de l'humeur non spécifié

Spécifier

- Épisode le plus récent hypomaniaque
- Épisode le plus récent maniaque
- Épisode le plus récent mixte
- Épisode le plus récent dépressif
- Épisode le plus récent non spécifié
 - avec caractéristiques psychotiques
 - avec caractéristiques catatoniques
 - avec cycles rapides
 - avec caractère saisonnier
 - avec début au cours du post-partum

trouble bipolaire I et trouble bipolaire II. Le trouble bipolaire I comprend 6 sous-types distincts : épisode maniaque isolé, épisode le plus récent hypomaniaque, épisode le plus récent maniaque, épisode le plus récent mixte, épisode le plus récent dépressif et épisode le plus récent non spécifié. Le trouble bipolaire II s'applique à des troubles avec au moins un épisode dépressif majeur et au moins un épisode hypomaniaque, mais sans aucun antécédent d'épisode maniaque.

Le DSM-IV introduit par ailleurs plusieurs nouveautés qui s'appliquent aux troubles de l'humeur en général et donc aux troubles bipolaires en particulier, dont en particulier la définition d'un trouble de l'humeur dû à une affection médicale générale et d'un trouble de l'humeur induit par une substance psycho-active.

Il propose enfin deux séries de « spécifications » supplémentaires. La première série s'applique à l'épisode actuel ou le plus récent qui comprend dorénavant les spécifications : « avec caractéristiques atypiques », « avec caractéristiques catatoniques », « avec caractéristiques atypiques », et « avec début pendant le post-partum ». La deuxième série concerne l'évolution des troubles. À côté de la spécification « avec caractère saisonnier », présente dès le DSM-II-R, le DSM-IV permet dorénavant de préciser que le trouble est « avec ou sans guérison complète entre les épisodes », ou qu'il s'agit d'un trouble « avec cycles rapides ».

DSM-IV-TR

Le DSM-IV-TR apporte un certain nombre de corrections et de précisions au texte du DSM-IV, mais il ne modifie pas l'organisation générale de la classification et il n'introduit aucun changement au niveau des critères diagnostiques.

Révision du texte du DSM-IV

Le texte révisé a été publié en 2000. La traduction française est parue en 2004.

Troubles bipolaires dans le DSM-IV-TR

Le DSM-IV-TR ne modifie en rien la classification des troubles bipolaires, et les critères diagnostiques qui les définissent sont rigoureusement identiques à ceux du DSM-IV original.

En revanche, le texte descriptif qui précède les critères diagnostiques est remanié, complété ou corrigé. Ainsi, le paragraphe concernant les caractéristiques et

les troubles mentaux associés aux troubles bipolaires est élargi, celui concernant les examens complémentaires est actualisé, celui concernant l'examen physique et les maladies médicales générales est complété, celui concernant les caractéristiques liées à la culture, à l'âge et au sexe est mis à jour.

DSM-5

Révision du DSM-IV et du DSM-IV-TR

Les travaux de révision du DSM-IV et du DSM-IV-TR ont été guidés par plusieurs lignes directrices, dont les principales concernent l'adoption d'une nouvelle méta-structure de la classification, le recours à une approche dimensionnelle pour compléter la définition catégorielle des troubles, la prise en compte des aspects développementaux et une attention accrue apportée à des considérations transculturelles.

Troubles bipolaires dans le DSM-5

Dans le DSM-5, les troubles mentaux sont regroupés en 20 chapitres, numérotés de A à V. Dans cette nouvelle méta-structure, les troubles bipolaires sont réunis dans le chapitre C, appelé « troubles bipolaires et troubles connexes » (*bipolar and related disorders*). Ils sont séparés des troubles dépressifs qui sont inclus dans le chapitre D.

Le chapitre C comprend 6 catégories : le trouble bipolaire I, le trouble bipolaire II, le trouble cyclothymique, le trouble bipolaire associé à une autre affection médicale, le trouble bipolaire dû à un abus de substance et le trouble bipolaire non classé ailleurs (voir Tableau 3-III).

Comme dans les éditions précédentes, la définition des troubles bipolaires I et II repose sur les critères diagnostiques explicites définissant les épisodes maniaque, hypomaniaque et dépressif majeur. Pour ce qui est des critères de l'épisode dépressif majeur, le groupe de travail chargé de la révision du chapitre D a proposé d'éliminer le critère E « Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un deuil, c'est-à-dire après la mort d'un être cher, les symptômes persistent pendant plus de 2 mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur ». Quant aux critères définissant les épisodes maniaque et hypomaniaque, le groupe de travail a

proposé de compléter le critère A par la présence, à côté d'une humeur élevée de façon anormale et persistante, celle d'une augmentation persistante de l'activité ou de l'énergie.

Les degrés de sévérité d'un épisode peuvent toujours être « spécifiés » comme indiqués sous « Les troubles bipolaires dans le DSM-III-R », mais il sera dorénavant recommandé de spécifier par ailleurs la sévérité du trouble bipolaire, en utilisant soit le *patient health questionnaire 9* (PHC-9) soit l'impression clinique globale (*clinical global impression [CGI]*).

La forme « mixte » est éliminée dans le DSM-5 au profit d'une spécification « avec caractéristiques mixtes », appliquée à la fois aux épisodes maniaque, hypomaniaque ou dépressif majeur.

En fait, la principale différence avec les éditions antérieures du DSM concerne la définition d'une nouvelle catégorie, introduite dans le chapitre D (« Troubles dépressifs ») du DSM-5. Appelé « trouble disruptif lié à un dérèglement de l'humeur » (*disruptive mood dysregulation disorder*), ce nouveau trouble est proposé pour enrayer le diagnostic par excès de trouble bipolaire chez les enfants et les adolescents et pour préciser le diagnostic différentiel entre d'une part le trouble bipolaire et de l'autre le trouble oppositionnel avec provocation et le trouble de l'attention avec hyperactivité.

CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES MALADIES (CIM)

La Classification internationale des maladies est une classification de toutes les maladies, qui est élaborée, publiée et révisée à intervalles réguliers par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Elle comprend un chapitre consacré aux troubles mentaux.

CIM-9

Publiée en 1979, c'est-à-dire un an avant la parution du DSM-III, la CIM-9 était une classification traditionnelle ne comportant aucune nouveauté méthodologiques incluses dans le DSM-III. Elle était accompagnée d'un glossaire dans lequel les troubles étaient définis à l'aide de quelques descriptions considérées comme prototypiques, appelé « Glossaire et guide de classification en concordance avec la neuvième révision de la Classification internationale des maladies ».

Dans la CIM-9, les troubles bipolaires étaient regroupés dans une rubrique appelée « psychoses affectives » qui comprenait les formes maniaque, dépressive, circulaire en période maniaque, circulaire en période dépressive, circulaire mixte, circulaire état actuel non indiqué et autre et sans précision.

CIM-10

Publiée en 1992, la CIM-10 est fondée sur une nouvelle méta-structure de la classification des maladies, utilisant un code alphanumérique pour regrouper les maladies. Dans cette nouvelle structure, les troubles mentaux sont regroupés dans le chapitre F.

Révision de la CIM-9

Entamée au cours des années 1980, la révision du chapitre « Troubles mentaux » de la CIM-9 constitue une rupture radicale avec la CIM-9.

En premier lieu, elle introduit une nouvelle méta-structure de l'organisation des troubles mentaux. Les troubles ne sont plus organisés en fonction de caractéristiques descriptives communes et sur la base de la dichotomie psychose-névrose. Ils sont regroupés en 10 sections, chaque section étant ensuite subdivisée en 10 sous-sections, à l'aide d'un code alphanumérique, allant de F0 à F9.

En deuxième lieu, la classification des « troubles mentaux » est publiée dans plusieurs versions parfaitement compatibles, mais de complexité croissante. La première version est un glossaire abrégé, reproduit dans les volumes de base de la CIM-10, semblable dans son format et son étendue à celui de la CIM-9, et présenté comme document de référence que l'on pourra consulter rapidement pour connaître la signification des termes et des codes. Cette version est destinée en particulier aux tâches administratives, de secrétariat et d'archivage. La deuxième version est une version simplifiée pouvant être utilisée dans le cadre des soins de santé primaire, c'est-à-dire destinée essentiellement aux médecins généralistes. La troisième version s'appelle « Descriptions cliniques et directives pour le diagnostic » ou « Livre bleu ». Destinée à la pratique clinique et à l'enseignement, elle comprend une description prototypique de chaque trouble. La quatrième version, appelée « Critères diagnostiques pour la recherche » ou « Livre vert » propose des critères diagnostiques explicite pour chaque trouble. Comme l'indique son appellation, elle est destinée à la recherche.

Troubles bipolaires dans la CIM-10

La CIM-10 introduit l'appellation « troubles bipolaires » dans la classification de l'OMS. Les troubles bipolaires sont regroupés dans le chapitre F3 intitulé « Troubles de l'humeur (affectifs) ». Les épisodes isolés, dépressif (la CIM-10 n'utilise pas le qualificatif « majeur ») ou maniaque, sont distingués des troubles bipolaires et des autres troubles à épisodes multiples. La classification des troubles bipolaires dans la CIM-10 est reproduite dans le tableau 3-II.

Les épisodes, dépressif, maniaque ou hypomaniaque, sont différenciés selon trois degrés de sévérité : léger, moyen ou sévère (avec ou sans symptômes psychotiques).

La classification des troubles de l'humeur proposée dans la CIM-10 est reproduite dans le tableau 3-III.

TABLEAU 3-II. – Troubles bipolaires dans la CIM-10.

<i>F30 Épisode maniaque</i>	
F30.0	Hypomanie
F30.1	Manie sans symptômes psychotiques
F30.2	Manie avec symptômes psychotiques
F30.8	Autres épisodes maniaques
F30.9	Épisode maniaque, sans précision
<i>F31 Trouble affectif bipolaire</i>	
F31.0	Trouble affection bipolaire, épisode actuel hypomaniaque
F31.1	Trouble affectif bipolaire, épisode actuel maniaque sans symptômes psychotiques
F31.2	Trouble affectif bipolaire, épisode actuel maniaque avec symptômes psychotiques
F31.3	Trouble affectif bipolaire, épisode actuel de dépression légère ou moyenne
	.30 sans syndrome somatique
	.31 avec syndrome somatique
F31.4	Trouble affectif bipolaire, épisode actuel de dépression sévère, sans symptômes psychotiques
F31.5	Trouble affectif bipolaire, épisode actuel de dépression sévère, avec symptômes psychotiques
F31.6	Trouble affectif bipolaire, épisode actuel mixte
F31.7	Trouble affectif bipolaire, actuellement en rémission
F31.8	Autres troubles affectifs bipolaires
F31.9	Trouble affectif bipolaire, sans précision

CIM-11

Les travaux de révision sont en cours pour la onzième révision de la CIM. La publication de la CIM-11 est prévue pour 2015.

TABLEAU 3-III. – Troubles de l'humeur dans la CIM-10.

<i>Chapitre C : troubles bipolaires et troubles connexes</i>
C00 Trouble bipolaire I
C01 Trouble bipolaire II
C02 Trouble cyclothymique
C03 Trouble bipolaire associé à une autre affection médicale
C04 Trouble bipolaire dû à un abus de substance
C05 Trouble bipolaire non classé ailleurs
<i>Spécifier</i>
Épisode actuel ou le plus récent maniaque
Épisode actuel ou le plus récent hypomaniaque
Épisode actuel ou le plus récent dépressif
– avec caractéristiques mixtes
– avec caractéristiques psychotiques
– avec caractéristiques catatoniques
– avec cycles rapides
– avec risque de suicide
– avec anxiété, légère à sévère
– avec caractère saisonnier
– avec début au cours du post-partum

Révision de la CIM-10

Dans la révision de la CIM-10, l'OMS accorde une importance primordiale à des questions d'utilité clinique. La CIM-11 devra être utile non seulement aux praticiens, psychiatres, psychologues et autres professionnels de la santé mentale, mais aussi et surtout à tous les professionnels travaillant dans le cadre des soins de santé primaire. D'après le comité international chargé de conseiller l'OMS dans l'élaboration de la CIM-11, les travaux doivent viser à développer un manuel qui contribue à mieux repérer les cas pathologiques et à améliorer les soins de santé mentale partout dans le monde.

Ceci soulève la question du devenir de l'approche critériologique dans la CIM-11. Alors même que le comité international préconise toujours le développement de critères diagnostiques explicites pour la recherche, il accorde une priorité manifeste au développement d'une classification à glossaire, définissant chaque trouble à l'aide de descriptions prototypiques.

D'une enquête récente entreprise par l'Association mondiale de psychiatrie [28], il ressort que plus des deux tiers des psychiatres cliniciens préfèrent les approches prototypiques aux approches critériologiques. Comme le fait remarquer Maj dans un éditorial récent dans *World Psychiatry*

[18], les approches prototypiques et les approches critériologiques présentent chacune à la fois des avantages et des désavantages potentiels. D'après Maj, il pourrait être envisageable voire souhaitable que les nouvelles versions des deux classifications officielles actuelles adoptent des approches différentes : la 11^e révision de la Classification internationale des maladies pourrait revenir à une approche prototypique, consistant à décrire chaque trouble sous la forme d'un paragraphe (*paragraph descriptions*), alors que la 5^e édition du DSM pourrait continuer à développer et à perfectionner l'approche critériologique.

Troubles bipolaires dans la CIM-11

Dans la CIM-11, la classification des troubles bipolaires et leurs descriptions ne seront pas très différentes de celles proposées dans le « Livre bleu » de la CIM-10. Quant aux critères diagnostiques destinés à la recherche, l'OMS pourra soit développer elle-même des critères explicites, soit conseiller aux chercheurs de suivre les critères du DSM-5.

TROUBLES BIPOLAIRES ET PSYCHIATRIE FRANÇAISE

L'approche française de la classification des troubles mentaux en général et celle des troubles bipolaires en particulier a radicalement changé au cours des dernières vingt années.

Classification de l'Inserm et manuel d'Henri Ey

Jusqu'à la fin du siècle dernier, le diagnostic et la classification des troubles mentaux étaient dominés en France et dans la plupart des autres pays francophones par la nosologie psychiatrique traditionnelle française. Les catégories diagnostiques étaient réunies dans un système de classification appelé « Classification française des troubles mentaux », publié en 1956 par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) [5]. La classification de l'Inserm était une simple nomenclature, sans glossaire ni aucune autre description définissant les catégories diagnostiques.

Pour parer à l'absence de définitions dans leur classification, psychiatres, psychologues et autres professionnels de la santé mentale se référaient aux

descriptions figurant dans les manuels de psychiatrie, en l'occurrence essentiellement au manuel de psychiatrie d'Henri Ey. Ce manuel avait comme caractéristique essentielle d'intégrer l'ensemble des concepts de la nosologie traditionnelle française tout en incluant les principaux concepts psychodynamiques.

Abandon de la classification de l'Inserm

La classification de l'Inserm restait officiellement en vigueur jusqu'en 1994, année où elle a été remplacée par la CIM-10.

Acceptation des nouvelles classifications en France

Bien qu'ayant suscité des controverses souvent fort animées pendant de nombreuses années, la CIM-10 et les éditions successives du DSM ont finalement été acceptées en France et dans les autres pays francophones au même titre que partout ailleurs dans le monde⁽¹⁾.

En témoignent en particulier les manuels de psychiatrie récents qui se réfèrent explicitement à l'une ou à l'autre, voire aux deux systèmes de classification à la fois. Tel est le cas en particulier du premier manuel de psychiatrie à auteurs multiples. Les chapitres consacrés aux troubles de l'humeur en général et aux troubles bipolaires en particulier, utilisent la terminologie, les définitions et les critères diagnostiques de la CIM-10 ou/et du DSM-IV (DSM-IV-TR). De plus, ils posent des questions importantes qui font l'objet de discussions qui sont débattues actuellement dans la communauté psychiatrique internationale, notamment la question du seuil diagnostique de l'hypomanie, celle d'un spectre bipolaire et celle des signes et des symptômes caractérisant les troubles bipolaires chez les enfants et les adolescents.

Dans l'attente de la CIM-11

Les psychiatres, psychologues et autres professionnels de la santé mentale sont nombreux, en France comme

(1) À l'exception toutefois des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent pour lesquels les psychiatres français ont développé une classification nationale, appelée « Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent » [14], toujours en vigueur.

dans les autres pays francophones, à suivre de près les travaux des comités chargés à élaborer la CIM-11 et le DSM-5. Il est à prévoir qu'ils continueront à se référer à l'une et à l'autre classification dès qu'elles seront disponibles.

CONCLUSION

La classification des troubles de l'humeur a été profondément remaniée dans le DSM-III. Les révisions ultérieures du DSM et les concertations entre l'APA et l'OMS ont permis de préciser et d'affiner la classification et d'aboutir à une conception globale pratiquement identique des troubles bipolaires dans la CIM-10 et le DSM-IV (et le DSM-IV-TR). Il n'y a pas de changement radical sur ce point dans le DSM-5 (ni dans la prochaine CIM-11). Les principaux changements à prévoir concernent une séparation (encore) plus nette entre troubles dépressifs et troubles bipolaires, une plus grande insistance sur la présence d'une augmentation persistante de l'énergie et de l'activité pour le diagnostic d'un épisode maniaque ou hypomaniaque, et une attention particulière apportée aux troubles bipolaires chez les enfants et les adolescents, probablement par le biais d'une nouvelle catégorie diagnostique. Dans un monde global, il n'y a plus de place pour des classifications nationales, et toute référence à une classification française des troubles mentaux aura dorénavant tout au plus un intérêt historique.

RÉFÉRENCES

1. ALLILAIRE JF. Troubles de l'humeur. Introduction. In : JD Guelfi, F Rouillon. Manuel de psychiatrie. Paris, France, Masson, 2007 : 255-256.
2. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 3^e ed., 1980. Traduction de l'anglais coordonnée par JD Guelfi. Paris, Masson, 1983, 535 pages.
3. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 3^e ed. révisée, 1987. Traduction de l'anglais coordonnée par JD Guelfi. Paris, Masson, 1989, 624 pages.
4. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manuel diagnostique et statistiques des troubles mentaux, 4^e ed., 1994. Traduction de l'anglais coordonnée par JD Guelfi. Paris, Masson, 1996, 1056 pages.
5. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manuel diagnostique et statistiques des troubles mentaux, 4^e ed., texte révisé, 2000. Traduction de l'anglais coordonnée par JD Guelfi. Paris, Masson, 2003, 1064 pages.

6. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM-IV source book. Volume 1. Washington, American Psychiatric Association, 1994, 566 pages.
 7. BLADER JC, CARLSON GA. Increased rates of bipolar disorder diagnoses among US child, adolescent, and adult inpatients. *Biol Psychiatry*, 2007, *62* : 107-114.
 8. BROTMAN MA, SCHMAJUK M, RICH BA et al. Prevalence, clinical correlates and longitudinal course of severe mood and behavioral dysregulation in children. *Biol Psychiatry*, 2006, *60* : 991-997.
 9. EVEN C. Clinique des troubles dépressifs. In : JD Guelfi, F Rouillon. Manuel de psychiatrie. Paris, Masson, 2007 : 257-265.
 10. FEIGNER JP, ROBINS E, GUZE SB et al. Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiat*, 1972, *26* : 57-63.
 11. FIRST M. DSM proposals for mood disorders : a cost-benefit analysis. *Curr Opin Psychiatry*, 2011, *24* : 1-9.
 12. GAY C. Clinique des troubles bipolaires. In : JD Guelfi, F Rouillon. Manuel de psychiatrie. Paris, Masson, 2007 : 266-278.
 13. INTERNATIONAL ADVISORY GROUP FOR THE REVISION OF ICD-10 MENTAL AND BEHAVIOURAL DISORDERS. A conceptual framework for the revision of the ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. *World Psychiatry*, 2011, *10* : 86-92.
 14. INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE. Classification française des troubles mentaux. Paris, Inserm, 1968, 15 pages.
 15. JABLENSKY A. Towards ICD-11 and DSM-V : issues beyond "harmonization". *Br J Psychiatry*, 2009, *195* : 379-381.
 16. MAJ M. Psychiatric diagnosis : pros and cons of prototypes vs. operational criteria. *World Psychiatry*, 2011, *10* : 81-82.
 17. MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SOLIDARITÉ. Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent (CFTMEA). Publication du CTNERHI. Paris, PUF, 1990.
 18. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. Troubles mentaux : glossaire et guide en concordance avec la neuvième révision de la Classification internationale des maladies. Genève, Organisation mondiale de la santé, 1979, 106 pages.
 19. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement. Descriptions cliniques et directives pour le diagnostic. Traduction de l'anglais coordonnée par CB Pull. Paris, Masson, 1992, 305 pages.
 20. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement. Critères diagnostiques pour la Recherche. Traduction de l'anglais coordonnée par CB Pull. Paris, Masson, 1994, 226 pages.
 21. PULL CB, GUELFY JD, PULL MC. Les critères diagnostiques en psychiatrie. *Encycl Méd Chir (Paris)*, 1995, *37-102-C-15*.
 22. REED GM, CORREIA JM, ESPARZA P et al. The WPA-WHO global survey of psychiatrists' attitudes towards mental disorders classification. *World Psychiatry*, 2001, *10* : 118-131.
 23. WOODRUFF RA, GOODWIN DW, GUZE SB. Psychiatric diagnosis. New York, Oxford University Press, 1974, 221 pages.
 24. ZIMMERMANN M, GALIONE J. Psychiatrists' and nonpsychiatrist physicians' reported use of the DSM-IV criteria for major depressive disorders. *J Clin Psychiatry*, 2010, *71* : 235-238.
- (Pour les références au DSM-5, consulter le site internet www.dsm5.org.)

TROUBLES BIPOLAIRES ET SCHIZOPHRÉNIE : TROUBLES DISTINCTS OU CONTINUUM ?

.....

F. Schürhoff

NAISSANCE DE LA DICHOTOMIE ENTRE TROUBLES BIPOLAIRES ET SCHIZOPHRÉNIE

C'est en 1896 que revient à Emil Kraepelin, la paternité de cette dichotomie entre troubles bipolaires de l'humeur et schizophrénie. En effet, E. Kraepelin va isoler, au sein des psychoses dites « fonctionnelles », deux entités : la maladie maniaco-dépressive et la démence précoce (future schizophrénie).

En réalité, sur un plan historique, Kraepelin va, pour construire son modèle, s'appuyer sur de nombreux travaux antérieurs, et s'inspirer d'auteurs comme Griesinger qui avait proposé dès 1845 une classification séparant les *troubles des affects* et les *troubles des idées*. En fait, c'est surtout à Karl Kahlbaum que E. Kraepelin va le plus emprunter. K. Kahlbaum avait créé une classification en 1863, basée sur le *mode évolutif* d'une part et le *pronostic* d'autre part, avec les termes de *Vecordia* (ancêtre des troubles bipolaires) et de *Vesania* (ancêtre de la schizophrénie). L'histoire a retenu la classification de Kraepelin car elle présentait deux avantages majeurs par rapport aux autres : son réel ancrage dans les sciences naturelles (au sens de l'organicité des troubles) et sa simplicité par rapport à une classification comme celle de Kahlbaum notamment, qui se subdivisait en de très nombreuses entités. Il est également à noter que cette maladie maniaco-dépressive avait déjà été décrite par des psychiatres comme Jean-Étienne Esquirol (même si celui-ci faisait des épisodes maniaques et des épisodes dépressifs, deux maladies différentes) et Jean-Pierre Falret en 1851 avec le terme de *folie circulaire*.

SUR QUELS CRITÈRES S'APPUIE CETTE DICHOTOMIE ET POURQUOI DURE-T-ELLE DEPUIS PLUS DE 100 ANS ?

Dans le domaine des pathologies psychiatriques, en l'absence de validateurs externes (tests de laboratoire, imagerie ...), les critères pour valider les catégories diagnostiques ont été restreints aux traits cliniques, au profil évolutif et à l'histoire familiale (antécédents familiaux) [26]. C'est exactement sur ces trois critères que Kraepelin s'est fondé pour créer sa dichotomie. Cette dichotomie perdure actuellement dans les classifications internationales et reste la référence dans le domaine de la recherche. Son maintien depuis plus de cent ans s'explique pour trois raisons principales :

- la première raison provient des études d'agrégation familiale qui vont montrer jusqu'au début des années 1980 que les apparentés de sujets bipolaires et schizophrènes sont à risque respectivement pour le trouble bipolaire et pour les troubles schizophréniques. Cependant E. Gershon et al. [11] dès 1982 montrent une co-agrégation des deux troubles dans les familles ;
- la deuxième raison vient du fait que cette classification donne la possibilité de bien différencier des sous-types de schizophrénie et de troubles bipolaires sur le profil clinique et l'évolution ;
- enfin, cette dichotomie permet de classer de manière simple des situations cliniques souvent

complexes et permet donc aux cliniciens de démontrer une bonne expertise et d'aboutir à un diagnostic clair.

REMISES EN CAUSE DE LA DICHOTOMIE KRAEPELINIENNE AU FIL DU TEMPS

Récemment des auteurs britanniques [6] ont remis en cause la pertinence de cette dichotomie qui a déjà été malmenée à plusieurs périodes au cours des 100 dernières années.

Sur le plan chronologique, une première remise en question a eu lieu avec l'apparition d'une nouvelle catégorie diagnostique : le trouble schizo-affectif et les travaux s'y rapportant. Cette catégorie diagnostique a pour but de rendre compte des patients empruntant de la symptomatologie à la fois aux troubles bipolaires de l'humeur et à la schizophrénie. Les travaux sur le trouble schizo-affectif ont été initiés par F. Kehler et E. Kretschmer en 1924 sous le vocable de « psychoses intermédiaires » ou de « psychoses mixtes », puis poursuivis par J. Kasanin [13] à qui l'on doit le terme de « trouble schizo-affectif ». L'apparition de cette classe diagnostique à mi-chemin entre maladie maniaco-dépressive et schizophrénie a soulevé la question de l'« étanchéité » entre ces deux diagnostics.

Par la suite, cette dichotomie a subi également une remise en cause en son propre sein avec l'apparition de nouvelles classifications des troubles affectifs et des propositions de nouvelles dichotomies au sein de la dichotomie. Il s'agit des travaux de K. Kleist [16] sur les psychoses bipolaires et monopolaires et des travaux de J. Angst [1], C. Perris [24] et G. Winokur et al. [30] visant à différencier les troubles bipolaires des troubles unipolaires.

Enfin, cette dichotomie a été reconsidérée à travers une remise en cause de certains validateurs comme l'évolution. En particulier, plusieurs études ont pu montrer que l'évolution n'était pas nécessairement favorable dans la maladie maniaco-dépressive ou déficitaire dans la schizophrénie. C'est une des raisons pour lesquelles Kurt Schneider, un des grands défenseurs de la dichotomie a basé son diagnostic de schizophrénie, non plus sur l'évolution et le pronostic mais sur les symptômes de premier rang.

Beaucoup plus récemment, le concept de dichotomie kraepelinienne a été attaqué par différents auteurs, que ce soit avec le modèle du continuum [9],

le modèle du spectre de la bipolarité [22, 2], le modèle du trouble schizo-affectif [21], le modèle des troubles psychotiques brefs [22], ou le modèle du système diagnostique polychotomique de K. Leonhard [18].

LA DICHOTOMIE KRAEPELINIENNE À LA LUMIÈRE DES DONNÉES ACTUELLES

Les données issues des études d'épidémiologie clinique, d'épidémiologie génétique et de biologie moléculaire apportent des éclairages sur la dichotomie kraepelinienne.

Études d'épidémiologie

Ces études montrent une non-spécificité des symptômes thymiques et schizophréniques à travers la dichotomie. Plusieurs éléments peuvent être relevés :

- il existe, en effet, un chevauchement symptomatique entre symptômes thymiques et schizophréniques, avec une fréquence de symptômes thymiques évaluée entre 40 à 70 p. 100 chez les sujets schizophrènes et une fréquence de symptômes psychotiques évaluée aux alentours de 50 p. 100 chez les sujets bipolaires ;

- il existe également une instabilité diagnostique puisque 15 à 30 p. 100 des sujets diagnostiqués comme étant schizophrènes seront re-diagnostiqués ultérieurement comme étant bipolaires et vice versa [5] ;

- il est montré que troubles dépressifs et schizophréniques sont hautement co-morbides. Par exemple, la dépression post-psychotique est extrêmement fréquente au cours de l'évolution d'un trouble schizophrénique et des symptômes dépressifs sont présents dans 50 p. 100 des cas lors du premier épisode psychotique [3]. De la même manière, l'existence de tentatives de suicide sur la vie entière est estimée aux alentours de 50 p. 100, et 15 p. 100 des sujets souffrant de schizophrénie décéderont par suicide [3]. Ces données soulèvent donc clairement la question des liens entre schizophrénie et troubles de l'humeur ;

- de manière encore plus intéressante, Cunningham Owens et al. [10] ont montré que l'anxiété situationnelle et la dépression sont des symptômes prévalents dans les prodromes schizophréniques et les meilleurs prédicteurs d'une transition psychotique.

Ainsi ces données posent-elles plus la question du lien entre schizophrénie et troubles affectifs au sens large qu'entre la schizophrénie et les troubles bipolaires per se.

Des études épidémiologiques portant sur les facteurs de risque ou sur les marqueurs de vulnérabilité ont également été menées. Ces études portent principalement sur les complications obstétricales, les anomalies physiques mineures, les anomalies de dermatoglyphes, l'ajustement prémorbide, la saisonnalité des naissances, les infections prénatales ou bien encore l'élargissement des ventricules cérébraux. Elles montrent un chevauchement de ces facteurs de risque qui apparaissent comme non spécifiques. De ce fait, un certain nombre de recherche (anomalies neurologiques mineures, imagerie cérébrale, fonctionnement neuropsychologique, neuropathologie) n'arrivent pas à s'intégrer dans un modèle dichotomique.

Études d'épidémiologie génétique et de biologie moléculaire

Ces études ont contribué très récemment à remettre en cause la dichotomie kraepelinienne.

Études d'agrégation familiale

Le premier véritable apport de la génétique à la question de la dichotomie kraepelinienne est venu d'une publication portant sur des triplets monozygotes dont deux étaient schizophrènes et le troisième maniaco-dépressif [19]. Les auteurs soulignent les limites de cette dichotomie et font l'hypothèse que les études génétiques contribueront à résoudre les problèmes posés par la classification des psychoses. Concomitamment, comme nous l'avons dit, la première étude à avoir mis en évidence une co-agrégation des troubles schizophréniques et bipolaires dans les familles est celle d'E. Gershon et al. [11]. Par la suite, la totalité des études ont confirmé cette co-agrégation. À titre d'exemple, nous citerons la plus importante d'entre elles [23] qui, se fondant sur des ratios

TABLEAU 4-I. — Étude d'agrégation familiale : *the Swedish inpatient register study* [23].

Proposants	Ratios d'incidence standardisée			
	Frères/sœurs		Demi-frères/ demi-sœurs	
	SZ	BP	SZ	BP
SZ (n = 13 870)	7,4	3,6	4,4	2,8
BP (n = 5 400)	4,4	12,8	2,2	8,1

BP : troubles bipolaires ; SZ : schizophrénie.

d'incidence standardisés, montre que, par rapport aux résultats attendus, les fratries de schizophrènes ont un risque de troubles bipolaires multiplié par 3,6 et que les fratries de bipolaires ont un risque de schizophrénie multiplié par 4,4 (Tableau 4-I).

Ces études d'agrégation familiale suggèrent que des facteurs de vulnérabilité génétique pourraient être partagés entre schizophrénie et troubles bipolaires de l'humeur. Les études portant sur le trouble schizo-affectif sont également en faveur d'un continuum de vulnérabilité entre troubles bipolaires et schizophrénies. En effet, le trouble schizo-affectif survient à une fréquence élevée dans les familles de sujets souffrant de schizophrénies [15] et de troubles bipolaires [25]. Enfin, la schizophrénie et le trouble bipolaire surviennent à des fréquences élevées dans les familles de sujets présentant un trouble schizo-affectif [15].

Études de jumeaux

Elles suggèrent l'existence de facteurs de vulnérabilité génétique spécifiques à la schizophrénie, spécifiques aux troubles bipolaires, alors que certains facteurs génétiques seraient communs au trouble schizo-affectif, à la schizophrénie et aux troubles bipolaires [4].

Études de biologie moléculaire

Ces études apportent également des arguments en faveur de l'existence de gènes de vulnérabilité communs à la schizophrénie et aux troubles bipolaires. Les études de liaison génétique ont montré que des mêmes régions chromosomiques pouvaient être impliquées dans la schizophrénie et les troubles bipolaires. Qui plus est, ces régions chromosomiques comportent des gènes candidats associés aux deux pathologies (Tableau 4-II).

Les études d'association génétique montrent qu'un certain nombre de gènes candidats sont potentiellement associés aux deux troubles allant dans le sens d'une vulnérabilité partagée entre schizophrénie et troubles bipolaires (Tableau 4-II).

Au total, les études épidémiologiques et de la biologie moléculaire montrent clairement l'absence de « point de rareté » sur le plan clinique entre schizophrénie et troubles bipolaires de l'humeur et l'existence de facteurs de risque communs aux deux troubles. Les études d'agrégation familiale et de jumeaux témoignent d'une co-agrégation des deux pathologies dans les familles. Les études de biologie moléculaire

TABLEAU 4-II. – Résumé des données actuelles supportant l'implication de certains gènes candidats dans la schizophrénie et/ou les troubles bipolaires [8].

Gène/locus	Localisation	Évidence dans la schizophrénie	Évidence dans les troubles bipolaires
<i>Dysbindin</i>	6p22	+++++	
<i>Neuregulin 1</i>	8p12	++++	+
DISC 1	1q42	+++	+
RSG4	1q23	++	+
COMT	22q11	+	++
DAOA(G72/G30)	13q33	++	++
BDNF	11p13	++	
DAO	12q23		

Plus de « + » indique une plus grande évidence de l'implication du gène.

montrent un chevauchement des régions de *linkage* positifs pour les deux pathologies notamment au niveau des régions 13q, 22q, 6q ; les études d'association confirment ces chevauchements et montrent des associations avec des syndromes cliniques présents dans les deux troubles.

COMMENT LA BIOLOGIE MOLÉCULAIRE PEUT-ELLE FAIRE AVANCER LE DÉBAT SUR LA DICHOTOMIE KRAEPELINIENNE ?

Les résultats obtenus par les études de biologie moléculaire posent la question de savoir si ces gènes de vulnérabilité associés aux deux pathologies sont des gènes qui confèrent une vulnérabilité à développer les deux troubles ou bien s'ils sont reliés à des syndromes (ou des dimensions) cliniques communs aux deux pathologies. L'une des façons de répondre à cette question serait, d'une part, d'étudier la ressemblance familiale de ces dimensions cliniques présentes dans les deux troubles et, d'autre part, de rechercher si elles sont sous-tendues par les mêmes facteurs de vulnérabilité génétique dans les deux pathologies. Ainsi avons-nous pu montrer que la propension à délirer était une dimension clinique familiale présente à la fois chez les apparentés de sujets schizophrènes et de bipolaires [27]. Des études en cours analysent

l'association de gènes candidats avec cette dimension de manière transnosographique.

Les études de biologie moléculaire couplées à des approches transnosographiques et dimensionnelles peuvent apporter un éclairage sur la dichotomie kraepelinienne. E. Green et al. [12], étudiant le gène de la neuregulin 1 (NRG-1), ont montré que l'effet de ce gène croît non seulement avec l'intensité des traits psychotiques non congruents à l'humeur chez des sujets bipolaires, mais aussi avec l'intensité de la symptomatologie maniaque chez les sujets schizophrènes. Cela suggère que ce gène pourrait être un facteur de vulnérabilité dans le trouble bipolaire et la schizophrénie, mais surtout qu'il pourrait exercer un effet spécifique chez les sujets présentant à la fois des symptômes schizophréniques et thymiques. Une autre étude portant sur le gène *G72 (DAOA)* a montré une association significative dans le trouble bipolaire mais pas dans la schizophrénie. En regroupant les deux populations de sujets, les auteurs montrent une association significative chez les sujets ayant eu des épisodes thymiques (sujets bipolaires et schizophrènes ayant expérimenté des épisodes thymiques), ainsi que dans le sous-groupe de sujets schizophrènes ayant eu des épisodes thymiques. Les auteurs concluent que le gène *DAOA* est plus vraisemblablement un locus de vulnérabilité pour les troubles de l'humeur que pour la schizophrénie per se. Ils suggèrent également que les associations mises en évidence dans la schizophrénie dépendent des caractéristiques de l'échantillon (en termes de symptômes thymiques) [29]. Enfin, nous avons montré que le gène de la COMT influençait les scores de schizotypie chez des apparentés de bipolaires et de schizophrènes, les porteurs du génotype Val/Val ayant les scores de schizotypie les plus élevés [28].

HYPOTHÈSES ACTUELLES

Des auteurs comme N. Craddock et M. Owen [7] postulent que des facteurs de vulnérabilité génétique sont partagés par la schizophrénie et les troubles bipolaires. Selon leur modélisation (Figure 4-1), il existe un chevauchement entre troubles affectifs et schizophrénie, avec des gènes qui seraient plus spécifiques de la schizophrénie, d'autres des troubles bipolaires, et enfin d'autres qui seraient communs aux deux troubles.

Des hypothèses alternatives ont été proposées comme celle d'une base génétique totalement partagée entre troubles affectifs et schizophréniques,

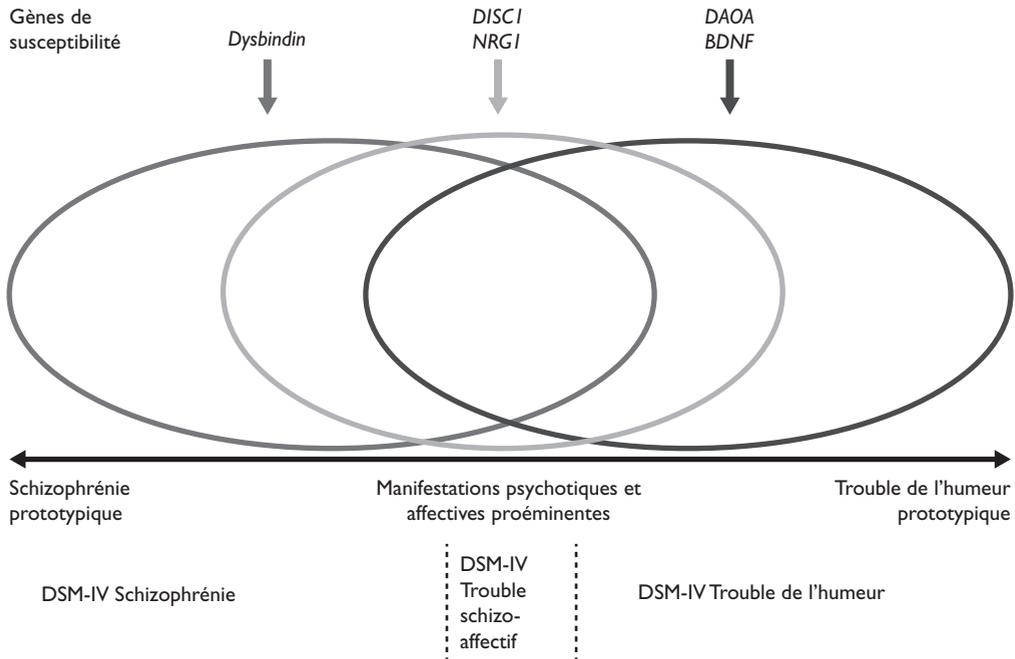


FIGURE 4-1. – Relation entre gène de vulnérabilité et phénotypes cliniques [8].

l'expression phénotypique des deux troubles étant sous l'influence de facteurs environnementaux spécifiques et de facteurs génétiques dits modificateurs (*modifier genes*) n'entraînant pas un risque de développer la maladie, mais modifiant son expression clinique. Cependant, la première hypothèse prévaut actuellement, intégrant l'idée de facteurs de vulnérabilité partagés entre schizophrénie et troubles dépressifs au sens large. Une question non résolue reste celle du continuum de vulnérabilité allant du normal au pathologique en passant par les pathologies dites « spectrales » et les phénotypes intermédiaires.

On peut faire l'hypothèse d'un modèle dans lequel des gènes agissant en interaction (entre eux et/ou avec des facteurs environnementaux) confèrent une vulnérabilité pour différents domaines de psychopathologie qui traversent les entités nosographiques (schizophrénie, troubles bipolaires, troubles schizo-affectifs, dépressions). Ces gènes seraient responsables de dysfonctionnements de différents « systèmes » fonctionnels neuronaux qui sous-tendent les manifestations syndromiques.

À ce jour, les données de la littérature (y compris de la génétique) ne permettent pas de proposer une alternative aux classifications actuelles et l'approche

dimensionnelle n'a pas réussi à concurrencer cette dichotomie du fait du manque de données scientifiques sur les dimensions et du fait de la difficulté à intégrer cette démarche dans la pratique clinique. Pourtant, la mise en évidence de liens entre données de biologie moléculaire et manifestations syndromiques pourrait permettre de développer des classifications diagnostiques de meilleure validité biologique et de mieux comprendre les mécanismes biologiques résultant de ces interactions, comme la forte co-morbidité entre les entités psychiatriques et la non-spécificité des thérapeutiques.

En conclusion, la question de la pertinence de la dichotomie kraepelinienne pourrait bénéficier d'études se proposant d'explorer le spectre complet des troubles psychotiques. En effet, nous sommes pour l'heure incapables d'identifier des clusters de symptômes schizophréniques sans la manie et la dépression et il est montré que les composantes affectives font partie de toutes les psychoses endogènes. Enfin, travailler sur des endophénotypes qui sont des traits quantitatifs plus proches des dysfonctionnements biologiques que les syndromes cliniques pourrait permettre d'identifier des sous-types de patients sur la base de la présence ou de l'absence

de l'endophénotype, indépendamment de l'appartenance du sujet à telle ou telle entité nosographique.

« *It is becoming increasingly clear that we cannot distinguish satisfactorily between these two illnesses, and this brings home the suspicion that our formulation of the problem may be incorrect* »

« *No expert will deny that cases which cannot be classified safely are disturbingly frequent [...] we will have to get used the idea that all signs are insufficient to delineate manic-depressive illness insanity from schizophrenia... and that overlap occurs.* »

Emil KRAEPELIN (1919)

RÉFÉRENCES

1. ANGST J. Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen. Eine genetische, soziologische und klinische Studie. (Monographien aus dem gesamtgebiete der Neurologie und Psychiatrie 112). Berlin, Springer, 1966 : 1-118.
2. ANGST J. The bipolar spectrum. Br J Psychiatry, 2007, 190 : 189-191.
3. BIRCHWOOD M, IQBAL Z, UPTHEGROVE R. Psychological pathways to depression in schizophrenia : studies in acute psychosis, post psychotic depression and auditory hallucinations. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2005, 255 : 202-212.
4. CARDNO AG, RIJSDIJK FV, SHAM PC et al. A twin study of genetic relationships between psychotic symptoms. Am J Psychiatry, 2002, 159 : 539-545.
5. CHEN YR, SWANN AC, JOHNSON BA. Stability of diagnosis in bipolar disorder. J Nerv Ment Dis, 1998, 186 : 17-23.
6. CRADDOCK N, OWEN MJ. The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. Br J Psychiatry, 2005, 186 : 364-366.
7. CRADDOCK N, O'DONOVAN MC, OWEN MJ. Genetics of schizophrenia and bipolar disorder : dissecting psychosis. J Med Genet, 2005, 42 : 193-204.
8. CRADDOCK N, O'DONOVAN MC, OWEN MJ. Genes for schizophrenia and bipolar disorder ? Implications for psychiatric nosology. Schizophr Bull, 2006, 32 : 9-16.
9. CROW TJ. The continuum of psychosis and its genetic origins. Br J Psychiatry, 1990, 156 : 788-797.
10. CUNNINGHAM OWENS DG, MILLER P, LAWRIE SM, JOHNSTONE EC. Pathogenesis of schizophrenia : a psychopathological perspective. Br J Psychiatry, 2005, 186 : 386-393.
11. GERSHON ES, HAMOVIT J, GUROFF JJ et al. A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands. Arch Gen Psychiatry, 1982, 39 : 1157-1167.
12. GREEN E, RAYBOULD R, MCGREGOR S et al. Operation of the schizophrenia susceptibility gene, neuregulin 1, across traditional diagnostic boundaries to increase risk for bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry, 2005, 62 : 642-648.
13. KASANIN J. The acute schizo-affective psychoses. Am J Psychiatry, 1933, 13 : 97-126.
14. KEHRER F, KRETSCHMER E. Die Veranlagung zu seelischen Störungen (Monographien aus dem gesamtgebiete der Neurologie 40). Berlin, Springer, 1924.
15. KENDLER KS, KARKOWSKI LM, WALSH D. The structure of psychosis latent class analysis of probands from the Roscommon family study. Arch Gen Psychiatry, 1998, 55 : 492-499.
16. KLEIST K. Die Gliederung der neuropsychischen Erkrankungen. Monatsschr Psychiatr Neurol, 1953, 125 : 526-554.
17. KRAEPELIN E. Manic-depressive insanity and paranoia. Edinburgh, Livingstone. 1919.
18. LEONHARD K. The classification of endogeneous psychoses, 5th ed. New York, Irvington. 1979.
19. MCGUFFIN P, REVELEY A, HOLLAND A. Identical triplets : non-identical psychosis ? Br J Psychiatry, 1982, 140 : 1-6.
20. MARNEROS A. The schizoaffective phenomenon : the state of the art. Acta Psychiatr Scand. 2003, 108 (Suppl. 418) : 29-33.
21. MARNEROS A. Beyond the Kraepelinian dichotomy : acute and transient psychotic disorders and the necessity for clinical differentiation. Br J Psychiatry, 2006, 189 : 1-2.
22. MARNEROS A, AKISKAL HS. The overlap of affective and schizophrenic spectra. Cambridge University Press, 2006.
23. ÖSBY U, BRANDT L, RERENIUS L. The risk for schizophrenia and bipolar disorder in siblings to probands with schizophrenia and bipolar disorder. Am J Med Genet, 2001, 105 : O56.
24. PERRIS C. A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. Acta Psychiatr Scand, 1966, 194 (Suppl.) : 1-189.
25. RICE J, REICH T, ANDREASEN NC et al. The familial transmission of bipolar illness. Arch Gen Psychiatry, 1987, 44 : 441-447.
26. ROBINS E, GUZE SB. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness : its application to schizophrenia. Am J Psychiatry, 1970, 126 : 983-987.
27. SCHÜRHOFF F, SZÖKE A, MÉARY A et al. Familial aggregation of delusional proneness in schizophrenia and bipolar pedigrees. Am J Psychiatry, 2003, 160 : 1313-1319.
28. SCHÜRHOFF F, SZÖKE A, CHEVALIER F et al. Schizotypal dimensions : an intermediate phenotype associated with the COMT high activity allele. Am J Med Genet, 2007, 144 : 64-68.
29. WILLIAMS NM, GREEN EK, MCGREGOR S et al. Variation at the DAOA/G30 locus influences susceptibility to major mood episodes but not psychosis in schizophrenia and bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry, 2006, 63 : 366-373.
30. WINOKUR G, CLAYTON PJ, REICH T. Manic-depressive illness. St. Louis, CV Mosby, 1969.

CLINIQUE DES TROUBLES BIPOLAIRES DE L'ADULTE

.....

MANIE AIGUË

.....

M.-L. Bourgeois

« Le tableau clinique de la manie est tellement simple que c'est celui que l'on apprend le premier aux débutants. »
Henri Ey (1954)

La manie est le trouble mental aigu le plus typique et le plus anciennement reconnu.

Le terme de manie remonte à l'antiquité hippocratique. Le mot désignait un délire furieux. Sa signification a évolué au fil du temps. La première édition de l'ouvrage fondateur de Philippe Pinel avait pour titre : *Traité médico-philosophique sur l'aliénation mentale ou la manie* (an IX, octobre 1800). Par la suite, le terme de monomanie est venu ajouter une certaine confusion. Mais depuis Kraepelin (1899-1913) [14], le cadre nosologique de la manie est mieux défini. Il spécifie la plus médicale des maladies psychiatriques : la maladie maniaco-dépressive (*manisch depressive Irresein*).

L'histoire de la psychose maniaco-dépressive commence donc en 1899-1913 avec la publication des 5^e et 6^e éditions du traité (*Lerhbuch*) de Kraepelin, et son énorme chapitre « *Manisch depressive Irresein* » désormais disponible dans sa traduction française intégrale [14]. Après cette entreprise de rassemblement unificateur, une nouvelle étape a été franchie en 1966 avec les publications simultanées, mais séparées, de J. Angst de Zurich (Suisse) et de Perris de Umea (Suède), instaurant et validant la bipartition troubles unipolaires - troubles bipolaires, dans laquelle les épisodes maniaques jouent un rôle discriminatoire fondamental, leur présence définissant le trouble bipolaire type I (F.31x [296.4x]) et leur absence les troubles dépressifs unipolaires (qualifiés naguère de troubles monopolaires ou non bipolaires), trouble dépressif majeur récurrent (F33.x [296.3x]).

Cette nouvelle conception a suscité un intérêt considérable et de nombreuses recherches sur les plans clinique et thérapeutique. Simultanément, les travaux

empiriques sur le lithium et sur les autres thymorégulateurs se sont multipliés. De nombreux ouvrages ont été publiés au cours des vingt dernières années. La symptomatologie de l'état maniaque occupe tout au plus quelques pages dans ces publications. Il semble définitivement admis que la clinique est valablement découpée et définie par les critères diagnostiques des DSM-III et IV (désormais compatibles avec la CIM-10 de l'OMS) et supposés connus de tous les psychiatres. D'autre part, les échelles de la psychopathologie quantitative permettent de mesurer les dimensions de la manie et l'intensité de ses symptômes.

La manie est une des causes majeures d'agitation. Dans les pays sous-développés, c'est l'urgence psychiatrique qui remplit les rares structures de soins, comme a pu le constater Kraepelin dès 1900 au cours de son voyage d'études à Java.

La clinique de la manie a été abondamment décrite par les auteurs classiques. Elle est magnifiquement reprise dans l'étude n° 21 d'Henri Ey (1954) [8] qui date de l'ère préthérapeutique (il n'est fait aucune mention au traitement et son impact sur la clinique et l'évolution de la manie), étude antérieure à la psychopharmacologie moderne, dont on peut dater la naissance à 1949 lorsque John Cade montra clairement l'effet antimaniaque du lithium puis, à partir de 1952, de la découverte des effets antipsychotiques des neuroleptiques. Cependant, une série d'études empiriques récentes ont permis de préciser et de remanier l'inventaire symptomatique de la manie.

Cette pathologie impose souvent une hospitalisation en milieu psychiatrique, qu'il s'agisse d'une hospitalisation avec ou sans le consentement du patient. Désormais

le critère d'hospitalisation n'est plus requis pour le diagnostic de manie. Les études récentes incluent nombre de manies ambulatoires, ce qui relativise la pertinence du diagnostic tout comme la possibilité de maintenir assez longtemps des états maniaques sous placebo dans les études en double insu ou même de voir une évolution rapidement favorable sous placebo.

Enfin, la manie est le critère cardinal qui définit le trouble bipolaire type I, alors que l'hypomanie spécifie le trouble bipolaire type II et la cyclothymie, dans la nouvelle définition du spectre des troubles bipolaires (maniaco-dépressifs au sens propre). Le plus souvent, les épisodes dépressifs, majeurs ou mineurs, s'intercalent entre les épisodes d'excitation maniaque, dans l'évolution au long cours de cette maladie chronique. Mais certains auteurs acceptent la notion de « manie unipolaire », c'est-à-dire d'un trouble bipolaire I sans épisode dépressif, et qui serait plus fréquent chez les hommes [1].

PRÉVALENCE

Le DSM-IV donne une prévalence sur la vie du trouble bipolaire I, en population générale, située

TABLEAU 5-I. – Critères diagnostiques de la manie (DSM-IV-TR, 2000).

- | |
|--|
| A. Humeur anormalement élevée persistante. Période nettement délimitée
Durée > 1 semaine ou hospitalisation nécessaire |
| B. Au moins 3 des symptômes suivants (4 si humeur seulement irritable) :
1. Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur
2. Réduction du besoin de sommeil (reposé après 3 heures seulement)
3. Communicabilité accrue ou désir de parler constamment
4. Accélération ou fuite des idées
5. Distractibilité (attention captée par les stimuli extérieurs insignifiants)
6. Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice
7. Engagement excessif dans des activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (achats inconsidérés, sexualité, investissements, etc.) |
| D. Altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales, des relations interpersonnelles, ou hospitalisation nécessaire (conséquences dommageables), ou caractéristiques psychotiques |
| E. Non dû aux effets physiologiques directs d'une substance (drogue, médicament, ou autre traitement) ou affection médicale générale (par exemple hyperthyroïdie) |

N.B. : si nettement secondaire à un traitement antidépresseur somatique (électroconvulsivothérapie, médicaments, photothérapie), pas de diagnostic de trouble bipolaire I (F1x.8)

entre 0,4 et 1,6 p. 100. Les études ECA et NCS donnent les chiffres plus élevés. De nombreux auteurs actuels ont étendu la notion de « spectre bipolaire », conduisant donc à une évaluation beaucoup plus large de la manie et de ses équivalents (J. Angst et H. Akiskal, en particulier [3]).

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE L'ÉPISODE MANIAQUE

Il est sans doute superflu de faire à nouveau le tableau de la présentation typique du patient emporté par la manie. Les auteurs nous ont laissé d'excellentes descriptions. C'est un exercice de style traditionnel et une fréquente question de cours et d'examen. Il faut désormais se référer à l'ouvrage de F. Goodwin et K. Jamison sur la maladie maniaco-dépressive (2007) [12] qui représente actuellement la bible pour tout ce qui concerne cette pathologie (on signalera aussi l'ouvrage consacré par la World Psychiatric Association (WPA), sous la direction de Maj et coll., aux troubles bipolaires (2002) [15]. En revanche, il est utile de rappeler les critères diagnostiques des deux systèmes officiels en usage dans le monde entier, le DSM-IV-TR de l'APA (2000) et la CIM-10 de l'OMS (1993), pour la catégorie diagnostique manie (Tableau 5-I), puisqu'il s'agit des références réglementaires.

L'épisode maniaque est généralement d'installation rapide sinon brutale, commençant parfois de façon stéréotypée par un « signal-symptôme ». Il y a une rupture nette dans le comportement du sujet avec une modification de l'humeur, du fonctionnement cognitif, psychomoteur et des relations sociales.

Le groupe de travail sur les troubles bipolaires dans le DSM-5 (*voir* www.dsm5.org) propose de compléter le critère A par la présence, à côté d'une humeur anormale persistante, d'une augmentation durable de l'activité ou de l'énergie.

SYMPTÔMES ET FORMES CLINIQUES DE LA MANIE

Depuis les médecins de l'antiquité grecque, on a décrit plusieurs formes de manie, opposant très schématiquement la forme euphorique, ou manie pure, à la forme agressive, ou « fureur maniaque » [4, 5].

À titre de rappel historique, nous citerons quelques auteurs :

- Arétée de Cappadoce (III^e siècle ap. J.-C.) : patients « joyeux et joueurs » ou « passionnés et destructeurs » ;

- Esquirol (1818-1838) : controverse avec Heinroth quant à l'universalité de la fureur maniaque qui, pour l'auteur allemand, serait la caractéristique essentielle de la manie ;

- Robertson (1890) : « forme hilarante » ou « forme furieuse » ;

- Weygandt (1901) : épisodes « maniaque », « dépressif », « état mixte » ;

- Kraepelin (1913) : manies (« aiguë », « délirante », « confuse », « hypomanie ») et six sous-types d'état mixte ;

- Lorr et al. (1963), deux types : « excité » ou « grandiose » (manie traditionnelle) et « excité-hostile » (manie restée longtemps ignorée) ;

- Beigel et Murphy (1971) : « élation-mégalomanie » et « paranoïde-destructrice » ;

- enfin, le britannique Double (1991), par une analyse en clusters de 81 maniaques, distingue quatre groupes : 1) légèrement excité (n = 31) ;

2) euphorie (élation + trouble du discours) (n = 29) ; 3) excité/perturbé « plus schizophrènes que maniaques » (n = 3) ; 4) hyperactivité agressive (n = 18).

REÉVALUATION DE L'INVENTAIRE SYMPTOMATIQUE DE LA MANIE

En reprenant l'ensemble des publications antérieures à 1990, F. Goodwin et K. Jamison ont pu préciser la fréquence des différents symptômes observés dans l'état maniaque (Tableau 5-II). Par ailleurs, un inventaire chez 50 patients hospitalisés pour état maniaque a permis de faire l'inventaire symptomatique [29].

STADES DE LA MANIE

On a voulu aussi distinguer trois tableaux cliniques correspondant à trois degrés de gravité et d'intensité de l'état maniaque. Carlon et Goodwin, en 1973,

TABLEAU 5-II. – Fréquence des différents symptômes de la manie aiguë (adapté de [12]).

<i>Symptômes thymiques</i>	<i>p. 100</i>	<i>Symptômes psychotiques (suite)</i>	<i>p. 100</i>
Irritabilité	80	Antécédents de symptômes psychotiques	58
Euphorie	71	Troubles de la pensée	19
Dépression	72	Symptômes de 1 ^{er} rang (Schneider)	18
Labilité	69	<i>Symptômes et comportements pendant la manie</i>	<i>p. 100</i>
Expansivité	60	Hyperactivité	87
<i>Symptômes cognitifs</i>	<i>p. 100</i>	Sommeil réduit	81
Mégalomanie	78	Violence-agression	49
Fuite des idées	71	Logorrhée	98
Distractibilité, troubles de concentration	71	Hypervérbosité	89
Confusion	25	Nudité, exhibitionnisme sexuel	29
<i>Symptômes psychotiques</i>	<i>p. 100</i>	Hypersexualité	57
Toute idée délirante	48	Extravagance	55
Mégalomanie	47	Religiosité	39
Persécution	28	Décoration céphalique	34
Passivité, influence	15	Régression importante	28
Toute hallucination	15	Catatonie	22
Hallucinations auditives	18	Incontinence fécale	13
Hallucinations visuelles	10		
Hallucinations olfactives	17		

TABLEAU 5-III. – Stades de manie [6].

	<i>Stade I</i>	<i>Stade II</i>	<i>Stade III</i>
Humeur	Labilité des affects Prédominance de l'euphorie Irritabilité si contrariée	Dysphorie croissante Dépression, hostilité ouverte, colères	Dysphorie nette Panique, désespoir
Cognition	Expansivité, grandiosité, Confiance en soi accrue Pensée cohérente mais parfois tangentielle, préoccupations sexuelles et religieuses Accélération des idées	Fuite des idées Désorganisation cognitive Idées délirantes	Relâchement et incohérence des associations Idées délirantes bizarres Hallucinations (un tiers des patients), désorientation spa- tiotemporelle, idées de référence occasionnelles
Comportement	Hyperactivité psychomotrice Tachygorrhée, dépenses inconsidérées, tabagisme Abus téléphoniques	Accélération psychomo- trice intense et continue, pression langagière, agressions	Activité psychomotrice frénétique et souvent bizarre

avaient proposé le modèle suivant les stades de la manie (Tableau 5-III) [6].

LA DÉPRESSION DANS LA MANIE

Tous les cliniciens savaient que le maniaque est d'humeur très labile, passant du rire aux larmes et exprimant souvent dans son discours des thèmes dépressifs. Daumézon rappelait que le texte du discours maniaque (détaché de la gesticulation et de l'apparente euphorie dominante) comportait de nombreuses idées tristes. F. Cassidy a repris et confirmé empiriquement cette association [7].

MANIES DYSPHORIQUES ET ÉTATS MIXTES

Déjà décrits par des auteurs antérieurs, les états mixtes ont été classifiés par Kraepelin. L'intrication de symptômes de la série maniaque et de la série dépressive donne des tableaux très variés, faisant souvent errer le diagnostic si l'on ignore les antécédents personnels et familiaux du malade ou s'il s'agit d'un premier épisode.

Le DSM-IV-TR et la CIM-10 de l'OMS donnent des critères différents pour les états mixtes. La classification de l'OMS inclut dans la même définition

cycles ultrarapides et états mixtes. S. McElroy et al. [18] ont étendu la notion d'états mixtes (Tableau 5-IV), qui ne représenterait que 10 p. 100 des épisodes maniaco-dépressifs, à celui de manie dysphorique, dont la fréquence est élevée (au moins un tiers des épisodes maniaco-dépressifs).

TABLEAU 5-IV. – Critères opérationnels du diagnostic de manie dysphorique (MD) [18].

I. Critères complets d'un syndrome maniaque ou hypomaniaque selon la DSM-III-R

II. Présence simultanée de symptômes dépressifs associés⁽¹⁾

1. Humeur dépressive
2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir dans presque toutes les activités
3. Gain significatif de poids ou augmentation de l'appétit
4. Hypersomnie
5. Ralentissement psychomoteur
6. Fatigue ou perte d'énergie
7. Sentiments d'indignité ou culpabilité excessive
8. Sentiments de désespoir ou d'être sans aide
9. Pensées récurrentes de mort, idées suicidaires récurrentes, ou plans précis de suicide

III. Spectre diagnostique de la manie dysphorique (MD)

MD avérée si présence de 3 symptômes dépressifs

MD probable si présence de 2 symptômes dépressifs

MD douteuse ou possible si un seul symptôme dépressif présent

(1) Sont éliminés les symptômes en commun avec la manie (insomnie, agitation, trouble de la concentration).

MANIES UNIPOLAIRES

Le modèle de la maladie maniaque unipolaire reste controversé. Taylor, Abrams et al., (1974-1979) [1] ont rapporté pour deux échantillons différents une incidence de 28 et 18 p. 100. Ces patients ne différaient pas par ailleurs des autres patients bipolaires (démographie, familialité, symptômes, réponse thérapeutique). Nurnberger et al. (*in* [5]) donnaient un chiffre de 16 p. 100. La plupart des auteurs considèrent que la manie unipolaire est une variante de la maladie bipolaire et non une entité séparée. La dépression serait toujours associée, mais passerait inaperçue car atténuée ou considérée comme une humeur normalisée. La manie unipolaire serait nettement plus fréquente chez les hommes contrairement au trouble bipolaire type I qui a un sex-ratio de 1/1, à l'inverse du trouble bipolaire type II plus fréquent chez les femmes.

MANIE PSYCHOTIQUE OU NON PSYCHOTIQUE ?

Classiquement, l'état maniaque était considéré par définition comme un état psychotique du fait de l'intensité des troubles imposant une hospitalisation. C'était d'ailleurs un critère diagnostique obligatoire dans le DSM-III (1980). Dans le DSM-IV (1994), cette condition n'est plus requise, laissant supposer qu'un maniaque peut rester ambulatoire et que c'est le changement brutal et important du comportement qui spécifie l'état maniaque. Selon Henri Ey (1954), « on répète souvent que la manie n'est pas un délire... » mais que l'on peut trouver « même dans les manies les plus simples et les plus pures... déjà un délire naissant ... une certaine distorsion de la réalité vécue et pensée... » et des « constructions délirantes fugaces et floues ». La plupart des manuels classiques tiennent la manie franche aiguë pour un état « par définition » exempt de délire (Ey cite parmi les classiques Magnan, Régis, etc.) [8].

Néanmoins, depuis le DSM-III, on doit préciser la forme clinique de manie en distinguant les manies sans symptômes psychotiques et les manies avec symptômes psychotiques (Tableau 5-V). Il faut remarquer ici que le mot psychotique n'est plus guère employé que comme une épithète qualifiant

TABLEAU 5-V. – Fréquence des symptômes psychotiques dans la manie [29].

	p. 100 (n=50) [29]
Au moins un symptôme psychotique	72 (36)
Mégalomanie	58 (29)
Mystique	30 (15)
Mission	18 (9)
Persécution	34 (17)
Filiation	10 (5)
Grossesse	4 (2)
Jalousie	4 (2)
Érotomanie	8 (4)
Référence	10 (5)
Influence	10 (5)
Lecture des pensées	4 (2)
Possession	4 (2)
Dépersonnalisation	6 (3)
Déréalisation	4 (2)
Hypocondrie	4 (2)
Culpabilité	2 (1)
Hallucinations	22 (11)

les symptômes et les tableaux cliniques où dominent les idées délirantes, les hallucinations et plus accessoirement la désorganisation grave de la pensée, du discours et du comportement [4]. Quoique très discuté, le concept d'état psychotique reste très utilisé [4]. La conscience du trouble (*insight* ou *awareness*) dans l'état maniaque peut être un indice discriminant de l'intensité psychotique de l'épisode, avec trois niveaux :

- le sujet se sent poussé par une force irrésistible, une énergie inhabituelle, une agréable euphorie dont il est pleinement conscient et une véritable joie de vivre dans laquelle il trouve plaisir désinhibition et efficacité. Il verbalise souvent cette heureuse modification de son vécu ;

- tout en gardant une certaine conscience du caractère pathologique de son état maniaque, le sujet n'a plus aucun contrôle sur l'agitation, il se sent « agi » par cette force ;

- le sujet a totalement perdu conscience et contrôle de son état, idées délirantes et même hallucinations sont fréquentes.

M. Masson et al. [17] ont montré le degré croissant d'*insight* selon les catégories diagnostiques – schizophrénie, trouble bipolaire, trouble unipolaire.

En outre, les symptômes psychotiques (délires et hallucinations) peuvent être congruents avec l'humeur (mégélanie) ou non congruents (persécution, influence, etc.). Dans ce dernier cas, on est alors à la limite du vécu paranoïde. D'ailleurs, Pope et Lipinski [24] ont montré que ces symptômes psychotiques ne permettaient pas de différencier les épisodes aigus de la maladie maniaco-dépressive de ceux de la psychose schizophrénique (comme Kraepelin le signalait déjà).

APPROCHES QUANTITATIVE, FACTORIELLE ET PARACLINIQUE DE LA MANIE

Échelles de manie (psychopathologie quantitative)

Bien que la psychiatrie scalaire horrifie les psychiatres traditionalistes et/ou les psychodynamiciens, toute la recherche empirique actuelle a recours aux échelles de manie que nous ne ferons que citer ici : échelle de Beigel (Beigel-Murphy Bunney [BMRS], *Beigel mania rating scale*, 1971) ; échelle de Young (*Young mania rating scale* [YMRS], 1978), conçue pour être plus large que les autres échelles tout en étant plus courte et plus simple que l'échelle de Beigel ; *Pettersson mania scale* (1973) ; Bech et Raphaelsen ; Hardy, SADS, etc.

On trouvera dans le tableau 5-VI, dû à Cassidy et al. [7], l'inventaire comparatif des items symptomatiques de ces échelles. On constate qu'elles ne se superposent pas et que leurs items diffèrent. Les auteurs proposent leur propre échelle pour les états maniaques, avec 20 items avec un score de 0 à 5 pour chacun (Tableau 5-VII), le score maximal étant de 100. L'évaluation porte sur les 3 à 4 jours précédents et dure environ 20 minutes. La plupart des scores pour les maniaques se situent entre 15 et 50.

Structure factorielle de la manie

Cassidy et al. [7] ont proposé une validation des sous-types de manie (par méthode statistique multivariée). Sur un échantillon de 327 patients hospitalisés pour manie (86,9 p. 100) ou état mixte (13,1 p. 100), ils proposent de répartir ainsi les patients en cinq types :

- *type I* (20,5 p. 100) : manie classique d'intensité moyenne (euphorie, mégélanie, perte du sommeil, accélération psychomotrice, hypersexualité) sans aucune dysphorie, agressivité, idée paranoïde ; proche de l'hypomanie de Kraepelin ;

- *type II* (24,5 p. 100) : très sévère mais sans dysphorie, avec perturbation majeure du sommeil, de la sexualité, symptômes psychotiques paranoïdes, mégélanie intense, déni de la maladie et absence d'*insight* ; similaire à la manie aiguë de Kraepelin ;

- *type III* (18,0 p. 100) : symptômes psychotiques intenses avec mégélanie mais sans altération du sommeil, de la psychomotricité, de la sexualité, de l'humeur et sans irritabilité, sans dysphorie, absence (déliante) d'*insight* ; correspond à la manie délirante de Kraepelin ;

- *type IV* (21,4 p. 100) : avec dysphorie intense, peu ou pas de mégélanie et de troubles sexuels ; haut niveau d'agressivité, irritabilité, signes psychotiques (paranoïdes) intenses, symptômes dépressifs, anxiété, syndrome suicidaire, culpabilité ; correspond à la manie anxieuse et dépressive de Kraepelin, ressemble au type dysphorique, paranoïde, destructif décrit par Beigel et Murphy (1974) ;

- *type V* (15,5 p. 100) : avec dysphorie, symptômes dépressifs, anxiété, labilité, hypersexualité et agitation psychomotrice, absence de culpabilité et de tendance suicidaire.

Trente-sept pour cent des patients correspondent aux groupes IV et V, ils ne remplissent pas les critères DSM-III-R d'état mixte ; les auteurs contestent d'ailleurs la validité de cette catégorisation.

Ils concluent que, comme la dépression, la manie présente une grande hétérogénéité clinique. Les formes kraepelinienne classiques (hypomanie, manie aiguë, délirante, dépressive et/ou anxieuse) sont validées. En outre, sont définis deux types d'état mixte, les deux caractérisés par une importante labilité de l'humeur ; l'une avec sévère dépression et des périodes labiles de tension, d'irritabilité, d'hostilité de paranoïa et absence complète d'euphorie ; la deuxième plus typique, caractérisée par la véritable coexistence d'affects contraires (euphorie, élation, mégélanie, excitation avec passage très fréquent aux symptômes dépressifs, anxieux et irritables).

Azorin et al. [2] ont repris, dans le cadre de l'enquête française conduite pour un laboratoire pharmaceutique, la cohorte de 104 patients hospitalisés pour manie aiguë. Une analyse en composante principale (avec rotation varimax) a été effectuée sur l'échelle BMRS de Beigel-Murphy. Avant rotation, trois des huit facteurs identifiés expliquent la variance totale :

TABLEAU 5-VI. – Items symptomatiques dans les échelles de manie [7].

<i>Signe/symptôme</i>	<i>Beigel et Murphy (1971)</i>	<i>Peterson et al. (1973)</i>	<i>Blackburn et al. (1977)</i>	<i>Beck et al. (1978)</i>	<i>Young et al. (1978)</i>	<i>Secunda et al. (1985)</i>	<i>Altman et al. (1994)</i>
Élévation de l'humeur	2	1	2	1	1	2	1
Hyperactivité/ énergie élevée	3	1	3	2	1	3	2
Distractibilité/ fuite des idées	2	1	3	1	1	2	1
Logorrhée	1	2	1	1	1	2	1
Impulsivité	1	1	Non	Non	Non	1	1
Sommeil diminué	Non	Non	1	1	1	1	1
Délire de grandeur	1	Non	2	1	Non	3	2
Délire ou hallucination	1	Non	1	Non	1	1	3
Grandiosité	1	Non	1	1	Non	3	1
Paranoïa	1	Non	1	Non	Non	1	Non
Hypersexualité	2	Non	1	1	1	Non	Non
Contacts accrus	2	Non	2	1	Non	1	Non
<i>Insight</i> /jugement	1	Non	2	Non	1	3	2
Hyperreligiosité	Non	Non	1	Non	Non	Non	Non
Humour	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Vêtements/apparence	2	Non	1	Non	1	Non	Non
Orientation	Non	1	Non	Non	Non	Non	1
Irritabilité/agression	5	1	3	1	2	3	1
Labilité	Non	Non	1	Non	Non	Non	Non
Humeur dépressive	2	Non	1	Non	Non	Non	Non
Anxiété	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Culpabilité	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Suicidalité	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non

TABLEAU 5-VII. – Échelle pour les états maniaques [7]
(score pour chaque item : de 0 à 5).

1. Hyperactivité
2. Diminution du sommeil
3. Tachylogorrhée
4. Fuite des idées/trouble de la concentration
5. Labilité de l'humeur
6. Humeur euphorique
7. Humeur dépressive
8. Culpabilité
9. Suicidalité
10. Symptômes psychotiques (délire, hallucination)
11. Paranoïa
12. Grandiosité, mégalomanie
13. Absence d'*insight*
14. Augmentation des contacts
15. Hypersexualité
16. Humour
17. Anxiété
18. Irritabilité
19. Agression
20. Présentation/habilleme

« syndrome maniaque », F1 : 23,3 p. 100 ; « hostilité dysphorie », F2 : 14,8 p. 100 ; « psychose », F3 : 9,1 p. 100. Après rotation varimax, sept facteurs interprétables et cliniquement significatifs ont été identifiés : « désinhibition-instabilité » (F1), « paranoïa-hostilité » (F2), « apparence et jugement » (déficit) (F3), « mégalomanie-psychose » (F4), « élation-euphorie » (F5), « dysphorie dépressive » (F6) et « hypersexualité » (F7). Il y a une corrélation négative entre « paranoïa-hostilité » et « élation-euphorie ».

Il y aurait donc un noyau principal de la manie : « désinhibition-instabilité » avec des composantes indépendantes : « paranoïa-hostilité », « psychose » et « dysphorie dépressive ». La manie est donc pluridimensionnelle et se pose le problème de l'indépendance des différentes dimensions et de l'impact éventuel d'un traitement sur ces différents éléments. Le lithium serait plutôt spécifique de la manie typique de forme euphorique. Cependant, il est encore considéré comme un traitement de l'agressivité, même en dehors de la manie. On sait par ailleurs qu'il a une

efficacité démontrée dans la prévention des comportements suicidaires et autoagressifs, de neuroprotection, et peut-être de prévention des évolutions démentielles.

Examens complémentaires

Les livres les plus récents [10, 11, 16, 25] consacrés à la manie et aux troubles bipolaires ne comportent pratiquement plus de chapitres détaillant la symptomatologie et les différents tableaux cliniques de la manie, comme si tout avait été décrit et admis dans ce domaine, en particulier avec les instruments cliniques dérivés des classifications DSM-IV et CIM-10. En revanche, les recherches biologiques sont en croissance exponentielle. Pourtant, aucun examen de laboratoire n'a de valeur diagnostique. On cite habituellement, comme dans le DSM-IV, les anomalies polysomnographiques (électro-encéphalogramme [EEG] de sommeil), l'augmentation de la sécrétion du cortisol, avec absence de freinage au test à la dexaméthasone (DST positif).

Par ailleurs, il existe de nombreuses anomalies au niveau des neurotransmetteurs : noradréline, sérotonine, acétylcholine, dopamine, et acide γ -aminobutyrique ainsi que dans l'interminable cascade des événements moléculaires post-synaptiques. Différents tests pharmacologiques et neuro-endocriniens sont perturbés et font l'objet des recherches actuelles.

PERSPECTIVES ÉVOLUTIVES DE LA MANIE

Évolution clinique de la crise maniaque

L'état maniaque s'installe en quelques jours. Plus rarement, l'installation est progressive sur plusieurs semaines. Il semble y avoir des symptômes caractéristiques pour chaque malade, qui surgissent au début de chacune des rechutes maniaques. Laissé à lui-même, l'épisode maniaque durait classiquement 3 ou 4 mois et finissait par disparaître, laissant parfois la place à un état dépressif. Dans la moitié des cas d'ailleurs, une période dépressive précède l'accès maniaque. Enfin, à l'époque préthérapeutique, existaient assez souvent des états de manie chronique. Rappelons aussi la mortalité relativement élevée des maniaques jusqu'au milieu du xx^e siècle.

Actuellement, les patients devraient être pris en charge dès le début de l'épisode maniaque, c'est-à-dire

dans les tout premiers jours. Idéalement, le malade connu pour être bipolaire devrait, lui-même comme son entourage, connaître les prodromes des récurrences et prendre les mesures appropriées pour enrayer l'emballage hyperthymique ; c'est l'ambition du traitement cognitivo-comportemental des troubles bipolaires.

Il faut insister sur l'effet parfois dévastateur d'un épisode maniaque, mais aussi d'une période d'exaltation simplement hypomaniaque, et même d'un tempérament « hyperthymique » ou « irritable ». Ces sujets vont perdre leurs amis et même leurs proches (qui auront du mal à comprendre que le comportement insupportable correspondait à une véritable maladie). Ils seront déconsidérés, auront perdu la confiance des autres, leur situation, leur conjoint (divorce trois fois plus fréquent), leur réputation, parfois tous leurs biens. Tout cela représente des événements de vie négatifs, avec perte de l'estime de soi, et joue un rôle dans le comportement suicidaire, ainsi que l'abus d'alcool, de drogues et de médicaments.

Il est rare qu'un état maniaque reste isolé. Le DSM-IV indique que, dans 90 p. 100 des cas, un état maniaque sera suivi d'un autre état maniaque. S'il faut en croire l'étude de P. Keck et al. [13], un an après la sortie d'une hospitalisation pour manie aiguë, 52 p. 100 seulement des patients sont asymptomatiques, 48 p. 100 ne répondent plus au critère de manie mais conservent des symptômes et 28 p. 100 seulement ont retrouvé un fonctionnement professionnel, social et familial normal avec un *statu quo ante*.

Ainsi le pronostic du trouble bipolaire, traditionnellement considéré comme bon depuis Kraepelin, a été réévalué plus récemment de façon beaucoup plus pessimiste [3, 10].

Il importe que les médecins, spécialisés ou non, tout comme les patients et leur famille, sachent qu'après un épisode maniaque, le risque de récurrence est estimé à 90 p. 100, d'où l'impératif de ne pas s'en tenir au traitement de l'épisode, mais au-delà de la phase de continuation thérapeutique de prévoir un traitement prophylactique à long terme et une surveillance régulière.

Stress et événements de vie dans le déclenchement de la manie

Pour E. Kraepelin et les auteurs classiques, les épisodes maniaco-dépressifs étaient « étonnement indépendants des circonstances de la vie » (sauf peut-être pour le ou les tout premiers accès). Cela représentait la base clinique de l'hypothèse de Post : *sensitisation*

et *kindling* comme étiopathogénie du déclenchement des accès. Les travaux les plus récents montrent plutôt que les épisodes sont souvent liés à un stress intense et à un événement de la vie. En outre, c'est souvent le comportement du patient lui-même qui induit cet événement...

Aspects médicolégaux de la manie

Pour P. Pinel (1800) : « les accès maniaques les plus violents sont les moins dangereux en général... » ; mais il précise : « est-il avantageux de les livrer à eux-mêmes ? ». L'adage traditionnel : « les maniaques font plus de bruit que de mal », doit être très nuancé. En effet, cela reste vrai quand il s'agit des manies typiques, euphoriques, expansives. En revanche, les formes dysphoriques, dépressives et anxieuses, les états de fureur maniaque, agressive, les états mixtes, les formes très délirantes, sont probablement beaucoup plus dangereuses. En outre, plus de la moitié des troubles bipolaires sont co-morbides avec l'alcoolisme (« manies arrosées ») et la polytoxicomanie (certains maniaques intensifient leur excitation par des psychostimulants, la cocaïne et autres substances du type amphétaminique). Dans l'évaluation de la dangerosité, il conviendrait de faire la part de ce qui revient à ces addictions et ce qui est lié à la manie proprement dite. Avec l'inclusion dans le spectre maniaque de formes autrefois considérées comme schizophréniques, il y a maintenant plus de formes médicolégales. Par exemple, S. McElroy [18, 19, 20, 21, 22, 23] inclut dans le « spectre bipolaire » la kleptomanie, les troubles du comportement alimentaire, les infractions sexuelles, les violences contre les biens et les personnes, sans oublier les accidents de la circulation. Une partie des malades inculpés ou emprisonnés présentent un trouble bipolaire souvent ignoré [26]. S. McElroy et al. [23] dans un échantillon de 37 hommes agresseurs sexuels trouvent 36 p. 100 de troubles bipolaires (co-morbide avec d'autres troubles). Ce même auteur trouve 55 p. 100 d'adolescents agresseurs sexuels remplissant les critères de troubles bipolaires.

La dépression est fréquemment retrouvée dans les comportements dangereux. Les états d'excitation et de libération maniaque conduiraient très rarement à l'homicide. Ils semblent en revanche faciliter des actes de délinquance et d'infractions sexuelles. Il n'en reste pas moins que c'est la phase dépressive et les composantes dépressives des états d'excitation et de

désinhibition qui semblent largement responsables des comportements hétéro- et autodestructeurs.

Risque d'évolution mortelle

On a oublié que certains épisodes maniaques pouvaient être mortels avant l'ère thérapeutique : avant l'utilisation de la réanimation médicale, du rééquilibrage hydro-électrolytique, des mesures antipyrétiques et des psychotropes ainsi que des électroconvulsiothérapies (ECT), un bon nombre de manies graves s'avéraient malignes et se terminaient par la mort. Il s'agissait surtout de formes très agitées, confuses, « Manies d'épuisement ». Henri Ey dans son étude n° 21 (1954) cite C. Milling (1941), ayant recensé 343 cas mortels dans un hôpital de Caroline du Sud ; ainsi que M. Normann et R. Chillac (1946) ayant recensé dans la littérature 404 cas de manie mortelle ; ainsi que Jarvie et Hood (1952) reprenant le mauvais pronostic de ces grandes crises d'agitation et de « délires aigus ». Aujourd'hui, la prévention du risque suicidaire ou d'une mort accidentelle, au cours de l'accès maniaque, doit rester une priorité dans la prise en charge thérapeutique.

Manie et réponse au lithium

Ce sont les formes de manie les plus typiques (avec exaltation euphorique), qui répondent le mieux au traitement par lithium. On a utilisé ce type de réponse thérapeutique pour préciser l'hétérogénéité génétique des troubles bipolaires. On a pu caractériser les bons répondeurs au lithium, qui se distingueraient par les éléments suivants : présentation clinique typique avec manie euphorique, logorrhéique, mégalomaniaque, avec diminution du besoin de sommeil ; et dépression caractérisée. En revanche, les épisodes avec symptômes atypiques : états mixtes et manie dysphorique, symptômes psychotiques non congruents à l'humeur, sont le fait des non-répondeurs au lithium. Cette dichotomie sur l'efficacité fondée sur des critères cliniques, connaît aujourd'hui des prolongements en pharmacogénétique : des facteurs génétiques pourraient-ils expliquer la bonne ou la mauvaise réponse à la lithiothérapie ? Par ailleurs, avant l'introduction du lithium, l'évolution était caractérisée par la répétition d'épisodes typiques avec périodes intercritiques asymptomatiques, une histoire familiale de troubles bipolaires, et même des indices biologiques caractéristiques...

CONCLUSION

La manie est au cœur de la maladie maniaco-dépressive. Elle fait la spécificité du trouble bipolaire de type I. Elle peut paraître négligée pour son diagnostic clinique réputé facile, tout au moins chez l'adulte, et sa prise en charge thérapeutique assez bien codifiée. Elle retrouve aujourd'hui une actualité dans le monde de la recherche. Les troubles bipolaires de type I, sans comorbidité psychiatrique, ont donné les résultats les plus probants en imagerie cérébrale ces dernières années. Il en sera probablement de même en pharmacogénétique dans un avenir proche... Ses particularités cliniques peuvent être d'une grande utilité dans les choix de stratégies thérapeutiques. La manie pure (euphorie), la polarité maniaque prédominante, la séquence évolutive manie / dépression / intervalle libre sont autant d'arguments en faveur d'un recours à la lithiothérapie.

RÉFÉRENCES

1. ABRAMS R, TAYLOR MA. Unipolar mania : a preliminary report. *Arch Gen Psychiatry*, 1974, 30b : 441-443.
2. AZORIN JM. États mixtes et dysphorie. *Ann Méd Psychol*, 1986, 144 : 72-77.
3. BOURGEOIS ML, MARNEROS A. The prognosis of bipolar disorders : course and outcome. *In* : A Marneros, J Angst. *Bipolar disorders : 100 years after manic depressive insanity*. New York, Kluwer Academic Publishers, 2000.
4. BOURGEOIS ML. Qu'est-ce qu'il y a de psychotique dans la (les) psychose (s) ? *Ann Méd Psychol*, 2001, 159 : 315-323.
5. BOURGEOIS ML. What is disordered. *In* : M Maj, HS Akiskal. *Manic depressive disorder, bipolar disorder*. New York, JJ Wiley, 2002 : 64-65.
6. CARLSON GA, GOODWIN FK. The stage of mania : a longitudinal analysis of the manic episode. *Arch Gen Psychiatry*, 1973, 28 : 221-228.
7. CASSIDY F, MURRY E, FOREST K, CAROLL BJ. Signs and symptoms of mania in pure and mixed episodes. *J Affect Disord*, 1998, 50 : 187-201.
8. EY H. Manie, étude n° 21. *Études psychiatriques*, vol. 3. Bruges, Desclée de Brouwer, 1954.
9. FALRET JP. De la folie circulaire. *Bull Acad Méd*, 1854, 19 : 382.
10. GOLBERG JF, HARROW M. *Bipolar disorders : clinical course and outcome*. Washington, American Psychiatric Press, 1999.
11. GOODNICK PJ. *Mania : clinical research perspectives*, 1 vol. Washington, American Psychiatric Press, 1998.
12. GOODWIN FK, JAMISON KR. *Manic depressive illness*, New York, Oxford University Press, 1990.
13. KECK PE, McELROY SL, STRAKOSKI SM et al. 12 month outcome of patients, the bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry*, 1998, 155 : 646-652.
14. KRAEPELIN E. *La folie maniaco-dépressive*. Traduction Marc Geraud. Bordeaux, Mollat, 1997.
15. MAJ M, AKISKAL HS, LOPEZ IBOR JJ, SATORIUS N. *Bipolar disorder*, 1 vol. Chichester, Wiley, 2002.
16. MANJI H, BOWDEN CH, BELMAKER R. *Bipolar Medication*, Washington, American Psychiatric Press, 2000.
17. MASSON M, AZORIN JM, BOURGEOIS ML. La conscience de la maladie dans les troubles schizophréniques, schizo-affectifs, bipolaires et unipolaires de l'humeur : résultats d'une étude comparative de 90 patients hospitalisés. *Ann Méd Psychol*, 2001, 159 : 369-374.
18. McELROY SL, KECK PE, POPE HG et al. Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *Am J Psychiatry*, 1992, 149 : 1633-1644.
19. McELROY SL. Recognition and treatment of DSM-IV intermittent explosive disorder. *J Clin Psychiatry*, 1999, 60 (Suppl 15) : 12-16.
20. McELROY SL, HUDSON JI, POPE HG et al. The DSM-III-R impulse control disorders not elsewhere classified : clinical characteristics and relationship to other psychiatric disorder. *Am J Psychiatry*, March 1992, 149, 3 : 318-327.
21. McELROY SL, HUDSON JI, POPE HG, KECK PE. Kleptomania : clinical characteristics and associated psychopathology. *Psychol Med*, 1991, 21 : 93-108.
22. McELROY SL, POPE HG JR, KECK PE et al. Are impulse-control disorders related to bipolar disorder ? *Compr Psychiatry*, 1996, 37 : 229-240.
23. McELROY SL, SOUTULLO CA, TAYLOR P Jr. Psychiatric features of 36 men convicted of sexual offenses. *J Clin Psychiatry*, 1999, 60 : 414-420.
24. POPE HG, LIPINSKI JF. Diagnosis in schizophrenia and manic-depressive illness. *Arch Gen Psychiatry*, 1978, 35 : 811-828.
25. SOARES JC, GERSHON S. *Bipolar disorders. Basic mechanisms and therapeutic implications*. New York, Marcel Dekker, 2000.
26. STAPLETON TR. Mania in criminal populations. *West J Med*, 1979, 131 : 165-166.
27. SWANN A. *Mania : new research and treatment*, 1 vol. Am Psychiatric Dis, 1986.
28. TAYLOR MA, ABRAMS R. The phenomenology of mania. A new look at some old patients. *Arch Gen Psychiatry*, 1973, 29 : 520-522.
29. VERDOUX H, DEMOTES-MAINARD CH, D'ELBÉE R, BOURGEOIS ML. Sémiologie des états d'excitation. *Encycl Méd Chir (Paris), Psychiatrie*, 37-110-A-20, 1998, 6 pages.

ÉTATS MIXTES : DE LA DÉPRESSION MIXTE À LA MANIE DYSPHORIQUE

.....

J.-M. Aubry, S. Weibel et G. Bertschy

CONTEXTE HISTORIQUE

Bien que les descriptions cliniques évoquant des états mixtes datent du début du XIX^e siècle, la première utilisation du terme d'état mixte remonte aux descriptions nosologiques françaises, sous la plume de Jules Falret en 1861 [54]. L'intégrant dans la « folie circulaire » de son père Jean-Pierre Falret, il décrit ainsi des « idées prédominantes souvent de nature triste, au milieu d'un état d'excitation simulant la manie véritable », mais aussi « des états inverses, une confusion extrême des idées qui est alliée au calme des mouvements et aux apparences de raison ».

C'est plutôt en Allemagne, que l'état mixte sera intégré dans une conception homogène d'un trouble psychiatrique, similaire à notre conception moderne [49]. Kraepelin, d'une façon plus complète à partir de la septième édition de son traité, théorise ce qu'il nomme *Mischzustände* [44]. Weygandt, élève de Kraepelin, contribue à la description des états mixtes et rédigera un traité portant spécifiquement sur ce sujet [62]. En considérant les oscillations de l'humeur, de la volonté et de la pensée, il décrit six types distincts d'états mixtes : manie stuporeuse, manie improductive, dépression agitée, dépression avec fuite des idées, manie anxieuse, manie inhibée. La conception de Kraepelin s'étoffera en différenciant d'une part les formes transitionnelles (l'état mixte étant une forme de passage entre les pôles maniaques et dépressifs) et les formes autonomes (de plus mauvais pronostic). D'autre part, il propose l'existence d'un déséquilibre constitutionnel vers l'excitation ou l'inhibition d'une des fonctions de l'humeur, de la volonté ou de la pensée, décrivant des troubles fondamentaux préexistants à la pathologie (*Grundzustände*).

Le traité de Weygandt sera le seul écrit portant spécifiquement sur les états mixtes pendant plus d'un demi-siècle. En Allemagne, la notion d'état mixte a été clairement écartée par Schneider, dont les conceptions ont fortement influencé la psychiatrie moderne [49]. En France également, l'opposition aux conceptions kraepelinienne, et particulièrement la dichotomie entre démence précoce et folie maniaco-dépressive, limitera la diffusion du concept. En effet, accepter l'existence d'un état mixte suppose l'acceptation du concept de psychose maniaco-dépressive comme entité. D'autre part, l'extension importante du concept de schizophrénie dans une conception organodynamique mit aussi au second plan la notion de mixité [29]. Dans la suite, les versions successives du DSM, fortement influencées par Schneider à partir de la troisième, ont prévu des critères relativement stricts pour l'état mixte, et notamment sa définition par la coexistence d'un syndrome maniaque et d'un syndrome dépressif complets.

Il faut aussi noter que d'autres écoles ne s'accordent pas très bien du concept, et particulièrement notamment la classification catégorielle des psychoses de Karl Leonhardt [46]. Celui-ci trouve le concept d'état mixte trop vague et imprécis. K. Leonhardt différencie de la psychose maniaco-dépressive, où peut exister un état mixte, d'une part les troubles unipolaires de l'humeur, et d'autre part des catégories comme les psychoses cycloïdes. Les tableaux d'état mixte sont ainsi relégués à une place circonscrite. En revanche, K. Leonhardt intègre des situations cliniques impliquant l'excitation dans certaines dimensions, et l'inhibition dans d'autres, soit dans les psychoses cycloïdes, soit dans des psychoses dépressives unipolaires (par exemple la dépression agitée, qu'il considère comme unipolaire).

Un renouveau viendra à partir des années 1970, avec notamment H. Akiskal selon qui les états mixtes surviennent quand un épisode affectif est présent sur un tempérament préexistant d'une polarité opposée [6], par exemple, si un épisode maniaque survient chez une personne avec un tempérament dépressif, ou si une dépression survient chez une personne avec tempérament hyperthymique. De même, dans un état mixte, l'instabilité d'un tempérament cyclothymique peut transformer un épisode dépressif. Ces données ont été confirmées par des études épidémiologiques [6]. La définition restrictive des classifications internationales est de plus en plus remise en cause et de nouvelles catégories enrichissent la description des états affectifs survenant dans le trouble bipolaire. Des auteurs comme S. McElroy et S. Dilsaver décrivent la manie dysphorique [26, 50]. D'autres, comme F. Benazzi et A. Swann, mettent en exergue la notion de dépression mixte, en considérant que la présence de symptômes de la manie à un niveau sub-syndromique modifie radicalement la clinique et la thérapeutique d'un état dépressif [13].

L'approche dimensionnelle des troubles psychiques apporte aussi, au début du XXI^e siècle, un degré supplémentaire dans l'appréhension des états mixtes. Au sein des épisodes dépressifs, sont mis en exergue la notion de réactivité émotionnelle [39], ou encore de tachypsychie subjective [55]. Les états mixtes sont aujourd'hui un élément capital dans la conception du spectre des troubles bipolaires.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La fréquence des états mixtes varie en fonction des critères diagnostiques pris en compte. Le concept d'état mixte est fréquemment utilisé par les cliniciens, car il recouvre une large palette de situations cliniques, permettant d'expliquer des symptomatologies parfois curieuses ou inhabituelles, et indiquant des stratégies thérapeutiques spécifiques. Cependant, force est de constater que les cliniciens n'ont pas tous la même sensibilité à l'état mixte, et que les critères varient de l'un à l'autre. L'une des raisons en est probablement les limites des catégories proposées par les classifications internationales, le DSM-IV en premier lieu. Leur caractère restrictif, nécessitant de manière simultanée ou presque la présence d'un syndrome dépressif complet ainsi que d'un syndrome maniaque complet, en limite la portée pratique, pourtant initiée depuis Kraepelin. En suivant les critères stricts du

DSM ou de la CIM, la fréquence reste relativement faible, autour de 10 p. 100 des épisodes aigus relevant d'une hospitalisation [61].

Une estimation plus fidèle de la fréquence des états mixtes nécessite de prendre en compte les états de dépression mixte et de manie dysphorique, avec une approche pragmatique de l'état mixte. F. Benazzi et H. Akiskal [17] ont conduit la première étude utilisant la recherche de symptômes maniaques à un niveau sub-syndromique chez les déprimés, suivant ce principe. Le même type de recherche a été mené sur des plus grands effectifs [32] ou sur des cohortes suivies plusieurs dizaines d'années [41]. La présence de symptômes sub-syndromiques de manie est fréquente chez les patients souffrant de dépression bipolaire, touchant jusqu'à trois quarts des patients. Le nombre de symptômes requis et leur nature modifie sensiblement la fréquence retrouvée. On peut néanmoins retenir qu'environ 50 p. 100 des patients bipolaires souffrant d'un état dépressif présentent plusieurs symptômes maniaques [17, 32, 41]. Ces données sont soutenues par des études montrant que certains types particuliers de dépression font bien partie du spectre des troubles bipolaires, comme la dépression agitée [16] ou la dépression irritable [18]. La manie dysphorique est également bien plus fréquente quand on considère des symptômes à un niveau sub-syndromique. Plus du tiers des patients maniaques présentent plusieurs symptômes dépressifs [6, 36], avec une fréquence bien plus élevée de dysphorie pour ces patients non considérés comme mixtes selon les critères classiques [20].

Au total, le spectre des états mixtes élargis concerne près de la moitié des épisodes de décompensation d'un trouble bipolaire.

La fréquence vie entière, à savoir le nombre de patients bipolaires qui souffriront d'un état mixte, est estimée à 40 p. 100 avec les critères classiques [5]. Nous n'avons pas retrouvé de données avec des critères incluant la dépression mixte, mais une incidence allant jusqu'à 70 p. 100 a été évoquée [13]. La fréquence importante des états mixtes, et particulièrement de la dépression mixte, est à mettre en rapport avec le nombre important de patients souffrant de dépression dont le diagnostic de bipolarité n'a pas été fait ou dont les symptômes restent sous le seuil [7].

Les états mixtes, que ce soit selon les classifications habituelles mais aussi selon les définitions élargies, sont largement surreprésentés chez les femmes [8, 12]. La fréquence des dépressions mixtes, élevée chez les adolescents bipolaires déprimés [25], tend à décroître avec l'âge [11].

DÉPRESSION MIXTE

Comme évoqué dans la section historique, l'idée qu'il existe une forme d'état mixte où la symptomatologie dépressive domine la symptomatologie maniaque n'est pas nouvelle. Mais elle avait été largement perdue de vue dans le courant du xx^e siècle avant de trouver de nouveaux avocats. D'abord isolés, ceux-ci ont su faire progressivement entendre leurs arguments, au point que cette forme spécifique a fait son entrée dans le DSM-5 comme un sous-type de dépression [30]. En effet jusqu'à maintenant, la conception très stricte de l'état mixte du DSM-IV ne permettait pas de distinguer la dépression associée à des symptômes d'hypomanie de la dépression pure, dès lors que ceux-ci n'étaient pas suffisants pour qualifier pour un diagnostic de syndrome maniaque complet [13].

Clinique

Cet état mixte à dominante dépressive ou dépression mixte se présente d'abord comme une dépression avec les éléments classiques de tristesse, de perte de goût et d'intérêt, de pessimisme concernant soi-même, les autres, de désespoir, d'idées suicidaires, de troubles du sommeil à type d'insomnie de début, milieu et/ou fin de nuit, d'anorexie et des difficultés de concentration souvent très importantes. Dans ce tableau clinique, les éléments hypomanes peuvent se repérer sous deux perspectives : en tant que symptômes hypomanes classiques ou en tant que modificateurs des symptômes dépressifs.

C'est en général cette seconde perspective sémiologique qui est la plus visible cliniquement. Elle correspond à l'infiltration de la détresse dépressive par l'excitation maniaque psychique et psychomotrice. La tristesse devient un état particulier de souffrance : non seulement il y a une irritabilité mais aussi une tension intérieure, une hyperesthésie, une vulnérabilité psychique. Tout blesse, tout heurte, tout est amplifié. Dans les relations interpersonnelles, l'agressivité verbale, voire physique, jaillit facilement ou est réprimée par le patient au prix de grands efforts et d'un sentiment égodystonique profond qui nourrira la honte qui empêchera d'en parler spontanément. Une note persécutrice peut même être présente et d'ailleurs les dépressions mixtes sont plus souvent associées à des caractéristiques psychotiques non congruentes à l'humeur que les dépressions pures [43, 53]. Le terme de dysphorie de l'humeur a été proposé pour qualifier

l'ensemble de ces éléments [20, 51]. Ce syndrome dysphorique constitue un bon marqueur clinique de l'association syndrome dépressif - symptômes hypomanes, même lorsque ceux-ci se limitent à un ou deux symptômes en dehors de l'irritabilité [20].

Le concept d'hyperactivité émotionnelle proposé par C. Henry en France comme élément fondamental de la psychopathologie maniaque et mixte peut éclairer utilement ce pan de la clinique de la dépression mixte : cette hyperintensité émotionnelle est la dimension clinique où états maniaques et états mixtes sont les plus semblables dans leur opposition aux états dépressifs [37, 38]. Nous en rapprocherons le fait que cette hyperesthésie douloureuse et dysphorique s'accompagne souvent d'une hypersensorialité douloureuse au bruit et à la lumière [19] que l'on distinguera de l'hypersensorialité plaisante, par exemple aux couleurs, que l'on observe dans la manie euphorique. Notre approche de cette dysphorie comme la résultante de l'association entre la baisse de l'humeur et l'excitation psychique permet de rendre compte d'une autre partie saillante de la clinique de l'état mixte dépressif : l'absence d'inhibition psychomotrice qui rend l'expression de la souffrance très dramatisée comme l'avait relevé A. Koukopoulos [43]. Cela sera accentué par la pression hypomane dans le discours : celui-ci dépressif, douloureux, plaintif, presque hyperalgique dans ses contenus, sera, dans la forme, trop abondant, digressif. L'intensité de l'ensemble de ces éléments, la forte tension présente dans la relation avec l'évaluateur, peuvent provoquer des mouvements contre-transférentiels forts : ces patients ne sollicitent pas notre empathie comme des mélancoliques ralentis, tellement plus sobres. Détresse et désespoir alimenteront idées et tentatives de suicide qui seront toutes deux marquées par la dramatisation et la théâtralisation, ce qui pourra nuire à la crédibilité de l'intention suicidaire et faire mal évaluer le danger : tel patient qui aura essayé de se noyer dans la fontaine au milieu du village en plein jour au vu et au su de tout le monde, se pendra avec son pyjama le soir même dans sa chambre d'hôpital. La composante hypomane mettra l'énergie et l'impulsivité au service de l'intention suicidaire de la dépression [1, 4, 41, 43].

Si l'on revient à la première perspective sémiologique, celle de la présence des symptômes classiques de l'hypomanie, le plus fréquemment présent, même si parfois absent [4, 16], est certainement l'accélération et l'intensification des processus psychiques. Cela est parfois perceptible dans le discours quasi logorrhéique du patient où l'évaluateur repérera l'enchaînement trop rapide des associations de pensées. Plus

souvent, cette accélération psychique est subjective et sa mise en évidence demande patience et expérience. S'il y a un risque de diagnostic par excès, par confusion avec des ruminations dépressives et anxieuses sans accélération psychique, il y a surtout un risque de faux négatif. Un premier obstacle à cette identification est que des patients déprimés, a fortiori déprimés mixtes, sont fortement focalisés sur leurs contenus de pensée de nature dépressive et ils ont donc de la peine à comprendre des questions portant sur le support formel de leur pensée tel qu'il peut se caractériser en termes de quantité et rapidités des pensées. Il faut donc faire un effort de pédagogie.

Une seconde difficulté pourrait être liée au processus même de cette tachypsychie subjective : à la suite d'autres auteurs, nous partageons le point de vue que la tachypsychie subjective de la dépression mixte n'est pas la même que celle de l'hypomanie. Elle est moins l'enchaînement linéaire des pensées par associations successives, où une pensée, en en appelant une nouvelle, se trouve chassée dans le même mouvement par l'arrivée de cette nouvelle pensée. Elle est plus un enchevêtrement de pensées partant dans tous les sens, se bousculant et superposant les unes les autres. Un peu comme si, activé sur un mode maniaque, l'esprit produisait une grande quantité de pensées dont, sur un mode dépressif, il est en même temps incapable de se désengager [55]. Selon la terminologie anglophone, c'est un mode de *crowded thoughts* (littéralement pensées grouillantes, comme une foule) par opposition aux *racing thoughts* (littéralement les pensées qui courent). Il est aidant de proposer aux patients des métaphores en leur demandant si l'une ou l'autre leur parle : « Certains patients me disent que leur tête est en ébullition ou comme une fourmilière où chaque fourmi est une pensée ou comme un enchevêtrement d'autoroutes à multiples voies saturées de voitures ou comme une salle avec de multiples écrans de télévision allumés sur autant de chaînes différentes ou un carrousel qu'on ne peut arrêter. » Cette tachypsychie subjective à thèmes dépressifs est source d'une grande détresse. Si nombre de patients ont de la peine à rendre compte par eux-mêmes de leur tachypsychie, certains le sont et vivent comme un grand soulagement le fait qu'on l'identifie et qu'on leur en parle comme un phénomène pathologique connu.

À côté de l'excitation psychique, l'agitation peut être présente : elle pose le problème de sa spécificité. En effet, elle peut être présente dans le cadre d'une dépression dite pure : le DSM-IV l'inclut par exemple dans un de ses critères de l'épisode dépressif majeur. Par ailleurs, la place de l'angoisse, classiquement liée

à l'agitation dans la dépression mixte, reste discutée [28, 43, 56]. La labilité émotionnelle peut se rencontrer, mais elle est plus intermittente et plus discrète que dans un état mixte avec un plein syndrome maniaque. L'énergie est rarement augmentée mais certains patients, dans la continuité de leur dysphorie et d'une forme d'agitation, peuvent décrire un activisme contraint et pénible. Une distractibilité hypomane est souvent présente : elle s'enchevêtre avec les difficultés de concentration classiques de l'état dépressif et ajoute une nuance liée au sentiment d'être toujours interrompu dans ses plans d'action, de commencer mille choses et de ne pouvoir en terminer aucune, une phénoménologie qui peut rappeler celle du trouble déficit de l'attention avec hyperactivité. La distractibilité sera donc elle aussi dysphorique. L'anhédonie dépressive écrase tout : il n'y a pas place pour un hédonisme hypomane. On observe rarement une augmentation de l'énergie ou de l'activité tournée vers un but [14]. Cependant une petite minorité de patients peuvent avoir un intérêt sexuel préservé voire exacerbé sur un mode dysphorique et des comportements risqués comme on en voit dans l'hypomanie pure [18].

Formes cliniques

Ce tableau clinique de la dépression mixte est donc complexe et parfois subtil. Il n'est pas toujours homogène. Les études cliniques suggèrent des formes où dominant la tachypsychie subjective et l'irritabilité et d'autres où la composante d'activation psychomotrice et de la libido sont plus présentes. Une question majeure est celle des formes paucisymptomatiques. Cette question est en fait celle du seuil diagnostique : à partir de combien de symptômes hypomanes sommes-nous dans la dépression mixte et non dans la dépression pure ? Le DSM-5 s'apprête à reconnaître la dépression mixte comme une spécification de la dépression, mais en exigeant 3 symptômes hypomanes à l'exclusion de symptômes qui peuvent appartenir à la dépression comme à l'hypomanie tels que l'irritabilité ou l'agitation [30]. Une exigence de trois symptômes sans exclusion [13] aurait eu notre préférence, mais il a certainement fallu passer par un compromis pour introduire ce sous-type clinique dans le DSM-5. Des formes avec un seul symptôme hypomane associé au syndrome dépressif, comme la dépression agitée ou la dépression irritable, ne sont donc pas distingués de la dépression pure. Attention cependant au vocabulaire : beaucoup de dépressions qualifiées d'agitées ou irritables comportent d'autres

symptômes d'hypomanie et sont en fait des dépressions mixtes [4, 16]. Lorsque ce n'est pas le cas, les indices de lien avec la bipolarité (antécédents personnels ou familiaux de troubles bipolaires, âge de début précoce) sont parfois [13, 57], mais pas toujours [32], moins présents que dans les dépressions mixtes, mais les critères de gravité (sévérité, suicidalité, longueur de l'épisode) tendent à être les mêmes que pour les dépressions mixtes [32, 41, 48]. Un modèle dimensionnel plutôt que catégoriel de la composante mixte de la dépression peut se défendre aussi au vu de l'absence de bimodalité de la distribution du nombre de symptômes hypomanes chez les sujets déprimés [15]. Pour articuler le dimensionnel et le catégoriel, le seuil à fixer pourrait être celui déterminant des choix pharmacologiques différents du traitement de l'épisode. Mais, à ce jour, on ne dispose pas des travaux permettant de répondre à cette question.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel est complexe : de tels tableaux peuvent évoquer un trouble de personnalité borderline par la tension, l'irritabilité, voire l'agressivité [16]. Mais l'erreur diagnostique est bien plus souvent par défaut d'identification du caractère mixte de la dépression et le patient se verra qualifier de trouble de personnalité par excès [1]. Ce qui aidera à faire la part des choses est l'obtention d'informations sur le fonctionnement antérieur du patient. Plus informatif encore sera la comparaison avec d'autres épisodes de dépression pure, sans caractère mixte chez ce même patient, sachant que la dépression mixte peut se trouver dans la continuité d'un épisode de dépression pure. Même si le tableau de dépression mixte peut survenir de façon spontanée [56], dans le contexte actuel de large usage des antidépresseurs, il se développe fréquemment en cours de traitement antidépresseur [13, 43].

Une séquence classique est celle d'une réponse ou même une rémission initiale de l'épisode de dépression pure sous traitement antidépresseur, puis la survenue après plusieurs semaines ou mois d'un épisode dépressif mixte qui est alors à fort risque d'être pris pour une rechute de l'épisode initial et conduire à une surenchère antidépressive. La présence d'antécédents personnels d'hypomanie ou de manie orientera aussi le diagnostic, mais il faut se rappeler qu'il n'est pas toujours facile de remonter au souvenir d'une phase hypomane chez le patient déprimé et que de telles dépressions mixtes peuvent survenir chez des

patients qui étaient jusque-là des unipolaires. Pour faire simple, les diagnostics de trouble borderline de la personnalité et de dépression mixte ne s'excluent pas et l'association trouble *borderline*-trouble bipolaire est plus fréquente que ne le voudrait une coïncidence sans lien entre les deux troubles. Le diagnostic différentiel peut aussi être compliqué par la survenue d'une dépression chez un patient souffrant de trouble déficit attentionnel avec hyperactivité ou d'une comorbidité dépression-abus de substances (en particulier avec l'alcool qui favorisera irritabilité, agitation et labilité aussi bien du côté de l'intoxication que du sevrage). Là encore, seule l'analyse sémiologique fine de l'état actuel et du fonctionnement du patient en dehors de l'épisode permettra de s'y retrouver, même si des patients cumulant trouble bipolaire, trouble de personnalité, trouble attentionnel et abus de substances se rencontrent et que la survenue d'un épisode dépressif mixte, dans un tel contexte psychopathologique, peut-être bien difficile à repérer.

Évolution

La dépression mixte est associée à un risque plus élevé d'idées et de comportements suicidaires passés, présents et futurs que la dépression pure [41]. Les patients présentant une dépression mixte font souvent des épisodes plus longs avec des séjours hospitaliers plus longs que dans le cas des dépressions pures [28, 48] ce qui pourrait être en rapport avec des difficultés thérapeutiques. La stabilité inter-épisode est modérée : un patient qui a déjà fait une dépression mixte ne fera pas systématiquement un épisode mixte lors d'une récurrence dépressive [13, 58].

MANIE MIXTE

Comme mentionné précédemment, la présence de symptômes dépressifs lors d'un épisode maniaque représente un tableau clinique fréquent dont le diagnostic et le traitement sont souvent difficiles. Il comprend les différentes dénominations de manie mixte, manie dysphorique et manie dépressive des Anglo-Saxons.

La labilité de l'humeur est en fait présente chez la majorité de patients en phase maniaque. Par exemple, F. Goodwin et K. Jamison [35] ont rapporté que les émotions les plus fréquentes lors de manie étaient l'irritabilité (71 p. 100), l'euphorie (63 p. 100),

l'expansivité (60 p. 100) la labilité de l'humeur (49 p. 100) et la dépression (46 p. 100).

Clinique

L'état mixte maniaque se caractérise par la présence d'éléments classiques de la lignée maniaque tels qu'une agitation psychomotrice, une logorrhée, une diminution du besoin de sommeil. On s'accorde à décrire une version plutôt dysphorique et une autre plutôt dépressive de la manie mixte à distinguer de la manie pure à dominante euphorique, ce que confirme par exemple une étude réalisée avec une analyse factorielle chez des patients maniaques, par S. Dilsaver et al. [26]. Dans sa version dysphorique, le tableau clinique sera complété par la présence d'une impatience et d'une irritabilité marquée qui pourront être au premier plan, ainsi qu'une hostilité et une agressivité verbale et/ou physique. Des idées de persécution pourront également être bien présentes et aggraver encore le comportement de méfiance hostile. Cette symptomatologie nécessite un traitement en urgence, en raison notamment du risque de passage à l'acte auto- et/ou hétéro-agressif. Dans sa version dépressive, les symptômes d'exaltation pourront alterner rapidement avec une mimique triste et l'irruption d'idées suicidaires. Des idées de culpabilité et de dévalorisation mêlées à l'agitation psychomotrice aboutiront à un tableau de détresse anxieuse qui nécessite un traitement rapide.

Pour diagnostiquer les différents types d'état mixte maniaque, il est maintenant largement reconnu que les critères d'état mixte du DSM-IV et de la CIM-10, qui impliquent la co-occurrence d'un syndrome maniaque et dépressif sur une durée d'au moins une semaine (DSM-IV) ou au moins 2 semaines (CIM-10) sont beaucoup trop restrictifs. De plus, les analyses et conceptualisations catégorielles et dimensionnelles de la phénoménologie maniaque suggèrent que certains symptômes comme l'anxiété ou l'irritabilité ont une signification clinique particulière dans la description de la manie mixte. Pour Mc Elroy et al. [50], la manie dysphorique correspond à la présence simultanée de symptômes maniaques et d'au moins deux symptômes dépressifs qui ne se chevauchent pas avec des symptômes maniaques du DSM-III-R, par exemple une humeur dépressive, une hypersomnie, une anhédonie, une baisse d'énergie ou un sentiment de culpabilité. Depuis, d'autres études ont confirmé que la présence de deux symptômes dépressifs était suffisante pour invoquer la présence d'une manie mixte [5, 36].

En résumé, certains auteurs proposent que, d'après les données disponibles, on puisse considérer que la symptomatologie maniaque soit composée de trois dimensions principales correspondant à l'hédonisme, la dysphorie et l'activation, souvent accompagnée par des facteurs d'ordre psychotique et dépressif [33]. De plus, la majorité des études dimensionnelles ont montré que la dimension dépressive de la manie comprend les symptômes de l'humeur dépressive et de l'anxiété [33]. L'hyperréactivité émotionnelle est également considérée par plusieurs experts comme une dimension clef des états maniaques, mixtes ou non [39, 47].

Il est intéressant de relever qu'il a été rapporté à plusieurs reprises que, lors de manie mixte, il y avait moins de symptômes d'euphorie et d'activation que lors d'épisodes de manie « classique » ou « pure » [6, 22, 31]. Concernant la présence de symptômes psychotiques, les résultats des études sont controversés [33]. Certaines études ne trouvent pas de différences entre manie mixte et manie euphorique alors que d'autres trouvent une augmentation de symptômes psychotiques lors de manies mixtes.

Finalement, plusieurs études se sont intéressées au lien entre tempérament et forme de manie, [2, 6, 23, 52]. Il en ressort que le tempérament hyperthymique semble être associé avec la manie « pure » ou « euphorique » alors que le tempérament dépressif est plus lié à la manie mixte. H. Akiskal et J. Azorin [2] font l'hypothèse que la congruence entre un tempérament et la forme d'épisode maniaque (hyperthymique et manie euphorique) permet d'atteindre un plus grand développement maniaque alors que les tempéraments dépressifs ont tendance à limiter la pleine expression maniaque.

Formes cliniques

Outre le distinguo forme dysphorique/forme dépressive mentionné à la section précédente, la question des formes cliniques d'états mixtes est surtout celle des formes paucisymptomatiques. Dans une forme sub-syndromique simple, en complément d'un plein syndrome maniaque, la manifestation de symptômes dépressifs peut être limitée à deux ou trois symptômes dépressifs d'intensité légère, ce qui s'accompagne d'un tableau clinique difficile à appréhender. Mais une forme paucisymptomatique qui a été moins étudiée est celle de l'hypomanie mixte, appelée parfois hypomanie dysphorique ou hypomanie dépressive [3, 10, 60]. Dans ce cas, il n'y a pas de

plein syndrome maniaque. L'existence d'une hypomanie de forme mixte n'est d'ailleurs pas formellement reconnue dans le DSM-IV-TR. Dans une étude récente avec des jeunes patients âgés de 7 à 17 ans avec un diagnostic de trouble bipolaire, S. Dilsaver et H. Akiskal [24] ont montré que l'hypomanie mixte semble être un phénomène fréquent dans une population de patients juvéniles avec un trouble bipolaire de type II. Ce type d'épisode est caractérisé par une cyclicité ultradienne s'accompagnant de dépression matinale et de la présence d'une humeur nettement plus haute dans la soirée, d'une logorrhée, d'une fuite des idées et d'une activation psychomotrice. Le délai d'endormissement prolongé était caractéristique de ces périodes d'hypomanie mixte et semble être dû à la diminution du besoin de sommeil et à l'augmentation du niveau d'énergie.

Diagnostic différentiel

La manie mixte peut être présente dès le début de la maladie bipolaire mais, pour le clinicien, elle sera généralement moins facilement associée à un trouble bipolaire qu'un épisode maniaque euphorique, avec le risque de manquer le diagnostic de bipolarité [22]. Ce risque est encore accentué par le fait que plusieurs études ont montré que les épisodes maniaques chez les adolescents étaient plus souvent mixtes que chez l'adulte [21].

La méconnaissance de périodes hypomanes mixtes peut encore augmenter le risque de manquer un diagnostic de trouble bipolaire de type II. En effet, l'attente de phases hypomanes qui seraient principalement d'allure euphorique et l'absence de recherche anamnétique de périodes hypomanes mixtes pourra orienter à tort le diagnostic vers une dépression unipolaire ou un trouble de personnalité [60]. Dans une étude portant sur près de 1 000 sujets, T. Suppes et al. [60] ont montré que l'hypomanie mixte est un phénomène correspondant à environ la moitié des phases hypomanes et est plus fréquent chez les femmes. Dans cette étude, l'incidence des symptômes dépressifs augmentait avec l'intensité de l'hypomanie.

Évolution

Les complications sont plus nombreuses que dans les autres formes d'épisodes aigus du trouble bipolaire, que ce soit pour l'abus de substances [40] ou le risque suicidaire [42, 59]. Les épisodes sont plus longs, l'évolution à court, moyen ou plus long terme

est plus défavorable [27, 34]. Le nombre d'épisodes est également plus important [9]. Les patients nécessitent plus souvent des traitements complexes avec des associations médicamenteuses [9, 45].

CONCLUSION

Les états mixtes dépressifs et maniaques sont fréquents en pratique clinique. Leur diagnostic différentiel est souvent complexe et demande une exploration clinique attentive. La présence d'épisodes mixtes implique généralement une évolution moins favorable du trouble et nécessite un traitement rapide et adéquat.

RÉFÉRENCES

- AKISKAL H. Targeting suicide prevention to modifiable risk factors : has bipolar II been overlooked ? *Acta Psychiatr Scand*, 2007, 116 : 395-402.
- AKISKAL HS, AZORIN JM, HANTOUCHE EG. Proposed multidimensional structure of mania : beyond the euphoric-dysphoric dichotomy. *J Affect Disord*, 2003, 73 : 7-18.
- AKISKAL HS, BENAZZI F. Toward a clinical delineation of dysphoric hypomania - operational and conceptual dilemmas. *Bipolar Disord*, 2005, 7 : 456-464.
- AKISKAL HS, BENAZZI F, PERUGI G, RIHMER Z. Agitated «unipolar» depression re-conceptualized as a depressive mixed state : implications for the antidepressant-suicide controversy. *J Affect Disord*, 2005, 85 : 245-258.
- AKISKAL HS, BOURGEOIS ML, ANGST J et al. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord*, 2000, 59 (Suppl. 1) : S5-S30.
- AKISKAL HS, HANTOUCHE EG, BOURGEOIS ML et al. Gender, temperament, and the clinical picture in dysphoric mixed mania : findings from a French national study (EPIMAN). *J Affect Disord*, 1998, 50 : 175-186.
- ANGST J, GAMMA A, BENAZZI F et al. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity : epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord*, 2003, 73 : 133-146.
- ARNOLD LM, McELROY SL, KECK PE, Jr. The role of gender in mixed mania. *Compr Psychiatry*, 2000, 41 : 83-87.
- BALDESSARINI RJ, SALVATORE P, KHALSA HM, TOHEN M. Dissimilar morbidity following initial mania versus mixed-states in type-I bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2010, 126 : 299-302.
- BAUER MS, WHYBROW PC, GYULAI L et al. Testing definitions of dysphoric mania and hypomania : prevalence, clinical characteristics and inter-episode stability. *J Affect Disord*, 1994, 32 : 201-211.
- BENAZZI F. Depressive mixed state frequency : age/gender effects. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2002, 56 : 537-543.

12. BENAZZI F. The role of gender in depressive mixed state. *Psychopathology*, 2003, 36 : 213-217.
13. BENAZZI F. Bipolar disorder : focus on bipolar II disorder and mixed depression. *Lancet*, 2007, 369 : 935-945.
14. BENAZZI F. Delineation of the clinical picture of dysphoric/mixed hypomania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, 31 : 944-951.
15. BENAZZI F. Reviewing the diagnostic validity and utility of mixed depression (depressive mixed states). *Eur Psychiatry*, 2008, 23 : 40-48.
16. BENAZZI F, AKISKAL H. Irritable-hostile depression : further validation as a bipolar depressive mixed state. *J Affect Disord*, 2005, 84 : 197-207.
17. BENAZZI F, AKISKAL HS. Delineating bipolar II mixed states in the Ravenna-San Diego collaborative study : the relative prevalence and diagnostic significance of hypomanic features during major depressive episodes. *J Affect Disord*, 2001, 67 : 115-122.
18. BENAZZI F, KOUKOPOULOS A, AKISKAL HS. Toward a validation of a new definition of agitated depression as a bipolar mixed state (mixed depression). *Eur Psychiatry*, 2004, 19 : 85-90.
19. BERTSCHY G, GERVASONI N, FAVRE S et al. Phenomenology of mixed states : a principal component analysis study. *Bipolar Disord*, 2007, 9 : 907-912.
20. BERTSCHY G, GERVASONI N, FAVRE S et al. Frequency of dysphoric and mixed states. *Psychopathology*, 2008, 41 : 187-193.
21. BIRMAHER B, AXELSON D, GOLDSTEIN B 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 : 795-804.
22. CASSIDY F, CARROLL BJ. The clinical epidemiology of pure and mixed manic episodes. *Bipolar Disord*, 2001, 3 : 35-40.
23. DELL'OSSO L, PLACIDI GF, NASSI R et al. The manic-depressive mixed state : familial, temperamental and psychopathologic characteristics in 108 female inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 1991, 240 : 234-239.
24. DILSAVER SC, AKISKAL HS. "Mixed hypomania" in children and adolescents : is it a pediatric bipolar phenotype with extreme diurnal variation between depression and hypomania ? *J Affect Disord*, 2009, 116 : 12-17.
25. DILSAVER SC, BENAZZI F, AKISKAL HS. Mixed states : the most common outpatient presentation of bipolar depressed adolescents ? *Psychopathology*, 2005, 38 : 268-272.
26. DILSAVER SC, CHEN YR, SHOAIM AB, SWANN AC. Phenomenology of mania : evidence for distinct depressed, dysphoric, and euphoric presentations. *Am J Psychiatry*, 1999, 156 : 426-430.
27. DODD S, KULKARNI J, BERK L et al. A prospective study of the impact of subthreshold mixed states on the 24-month clinical outcomes of bipolar I disorder or schizoaffective disorder. *J Affect Disord*, 2010, 124 : 22-28.
28. DUCREY S, GEX-FABRY M, DAYER A et al. A retrospective comparison of inpatients with mixed and pure depression. *Psychopathology*, 2003, 36 : 292-298.
29. EY H. Études psychiatriques, tome III. Structure des psychoses aiguës et déstructuration de la conscience Paris, Desclée de Brouwer, 1954, 787 pages.
30. FIRST MB. DSM-5 proposals for mood disorders : a cost-benefit analysis. *Curr Opin Psychiatry*, 2011, 24 : 1-9.
31. GOLDBERG JF, GARNO JL, PORTERA L et al. Qualitative differences in manic symptoms during mixed versus pure mania. *Compr Psychiatry*, 2000, 41 : 237-241.
32. GOLDBERG JF, PERLIS RH, BOWDEN CL et al. Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder : findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry*, 2009, 166 : 173-181.
33. GONZALEZ-PINTO A, ALDAMA A, MOSQUERA F, GONZALEZ GOMEZ C. Epidemiology, diagnosis and management of mixed mania. *CNS Drugs*, 2007, 21 : 611-626.
34. GONZALEZ-PINTO A, BARBEITO S, ALONSO M et al. Poor long-term prognosis in mixed bipolar patients : 10-year outcomes in the Vitoria prospective naturalistic study in Spain. *J Clin Psychiatry*, 2011, 72 : 671-676.
35. GOODWIN FK, JAMISON KR. Manic-depressive illness : bipolar disorders and recurrent depression, 2nd ed. New York, Oxford University Press, 2007.
36. HANTOUCHE EG, AKISKAL HS, AZORIN JM et al. Clinical and psychometric characterization of depression in mixed mania : a report from the French National Cohort of 1090 manic patients. *J Affect Disord*, 2006, 96 : 225-232.
37. HENRY C, M'BAILARA K, DESAGE A et al. Towards a reconceptualization of mixed states, based on an emotional-reactivity dimensional model. *J Affect Disord*, 2007, 101 : 35-41.
38. HENRY C, M'BAILARA K, LEPINE JP et al. Defining bipolar mood states with quantitative measurement of inhibition/activation and emotional reactivity. *J Affect Disord*, 2010, 127 : 300-304.
39. HENRY C, SWENDSEN J, VAN DEN BULKE D et al. Emotional hyper-reactivity as a fundamental mood characteristic of manic and mixed states. *Eur Psychiatry*, 2003, 18 : 124-128.
40. HIMMELHOCH JM, GARFINKEL ME. Sources of lithium resistance in mixed mania. *Psychopharmacol Bull*, 1986, 22 : 613-620.
41. JUDD LL, SCHEFFLER PJ, AKISKAL H et al. Prevalence and clinical significance of subsyndromal manic symptoms, including irritability and psychomotor agitation, during bipolar major depressive episodes. *J Affect Disord*, 2012, 138 : 440-448.
42. KHALSA HM, SALVATORE P, HENNEN J et al. Suicidal events and accidents in 216 first-episode bipolar I disorder patients : predictive factors. *J Affect Disord*, 2008, 106 : 179-184.
43. KOUKOPOULOS A. Agitated depression as a mixed state and the problem of melancholia. *Psychiatr Clin North Am* 1999, 22 : 547-564.
44. KRAEPELIN E. *Psychiatrie : ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*, 7, vielfach umgearb. Aufl Leipzig, Barth, 1903-1904.
45. KRUGER S, TREVOR YOUNG L, BRAUNIG P. Pharmacotherapy of bipolar mixed states. *Bipolar Disord*, 2005, 7 : 205-215.
46. LEONHARD K. *Aufteilung der endogenen Psychosen*. Berlin, Akademie-Verlag, 1957, VI, 526 pages.
47. M'BAILARA K, ATZENI T, COLOM F et al. Emotional hyperreactivity as a core dimension of manic and mixed states. *Psychiatry Res*, 2012, 197 : 227-230.

48. MAJ M, PIROZZI R, MAGLIANO L, BARTOLI L. Agitated depression in bipolar I disorder : prevalence, phenomenology, and outcome. *Am J Psychiatry*, 2003, *160* : 2134-2140.
49. MARNEROS A. Origin and development of concepts of bipolar mixed states. *J Affect Disord*, 2001, *67* : 229-240.
50. McELROY SL, KECK PE Jr POPE HG Jr et al. Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *Am J Psychiatry*, 1992, *149* : 1633-1644.
51. MUSALEK M, LESCH OM, KIEFFER W. Dysphoric states in the course of manic-depressive illness. *Psychopathology* 1987, *20* : 107-114.
52. PERUGI G, AKISKAL HS, MICHELI C et al. Clinical subtypes of bipolar mixed states : validating a broader European definition in 143 cases. *J Affect Disord*, 1997, *43* : 169-180.
53. PERUGI G, AKISKAL HS, MICHELI C et al. Clinical characterization of depressive mixed state in bipolar-I patients : Pisa-San Diego collaboration. *J Affect Disord*, 2001, *67* : 105-114.
54. PICHOT P. Un siècle de psychiatrie. Le Plessis-Robinson, Synthélabo, 1996, 255 pages.
55. PIGUET C, DAYER A, KOSEL M et al. Phenomenology of racing and crowded thoughts in mood disorders : a theoretical reappraisal. *J Affect Disord*, 2010, *121* : 189-198.
56. SATO T, BOTTLENDER R, KLEINDIENST N, MOLLER HJ. Irritable psychomotor elation in depressed inpatients : a factor validation of mixed depression. *J Affect Disord*, 2005, *84* : 187-196.
57. SATO T, BOTTLENDER R, SCHROTER A, MOLLER HJ. Frequency of manic symptoms during a depressive episode and unipolar 'depressive mixed state' as bipolar spectrum. *Acta Psychiatr Scand*, 2003, *107* : 268-274.
58. SATO T, BOTTLENDER R, SIEVERS M et al. Evaluating the inter-episode stability of depressive mixed states. *J Affect Disord*, 2004, *81* : 103-113.
59. STRAKOWSKI SM, McELROY SL, KECK PE Jr, WEST SA. Suicidality among patients with mixed and manic bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 1996, *153* : 674-676.
60. SUPPES T, MINTZ J, McELROY SL et al. Mixed hypomania in 908 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation Bipolar Treatment Network : a sex-specific phenomenon. *Arch Gen Psychiatry*, 2005, *62* : 1089-1096.
61. VIETA E, MORRALLA C. Prevalence of mixed mania using 3 definitions. *J Affect Disord*, 2010, *125* : 61-73.
62. WEYGANDT W. Über die Mischzustände des manisch-depressiven Irreseins. München, J.F. Lehmann, 1899.

TROUBLES BIPOLAIRES DE TYPE II

.....

J. Scott et C. Henry

Bien que très fréquents, les troubles bipolaires sont mal diagnostiqués avec un retard au diagnostic de 8 à 10 ans en moyenne [13]. Ce retard conduit souvent à une évolution chronique de la maladie ainsi qu'au développement de troubles associés (psychiatriques et somatiques), qui occasionnent des taux élevés d'invalidité, de chômage et une surmortalité [9, 32]. Ainsi, du fait des troubles somatiques associés, l'espérance de vie des patients bipolaires est réduite de 10 ans en moyenne. Les troubles bipolaires ont été classés au 4^e rang des pathologies neuropsychiatriques les plus invalidantes selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et restent associés à un taux important de suicide (11 à 19 p. 100) [18].

Du fait de ces conséquences désastreuses dont une partie est imputable au retard diagnostique, il est important d'améliorer le repérage des troubles bipolaires.

Alors que le trouble bipolaire de type I est plus facilement identifiable du fait des épisodes maniaques qui conduisent le plus souvent à une hospitalisation, le trouble bipolaire de type II serait, dans 40 p. 100 des cas, diagnostiqué comme un trouble dépressif récurrent. Malheureusement, les antidépresseurs prescrits au long cours et sans thymorégulateur peuvent aggraver l'évolution de la maladie [16].

Au-delà des éléments bibliographiques essentiels, nous nous attacherons à décrire dans ce chapitre des éléments cliniques pratiques permettant de distinguer les troubles dépressifs récurrents des troubles bipolaires de type II.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

La distinction trouble bipolaire de type I et II a été introduite en 1994 dans le DSM-IV [1]. La définition du trouble bipolaire de type II permet d'englober des

troubles de formes moins bruyantes mais qui peuvent entraîner à terme des conséquences tout aussi dramatiques, notamment en termes de taux de suicide [36].

Les troubles bipolaires se caractérisent par des manies ou des hypomanies récurrentes et des épisodes dépressifs majeurs. Le trouble bipolaire de type I se définit par la présence d'au moins un épisode de manie ou d'état mixte et le trouble bipolaire de type II par au moins un épisode d'hypomanie associé à un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs.

Les épisodes maniaques se distinguent des épisodes d'hypomanie par une plus grande sévérité de l'exaltation de l'humeur, entraînant une altération marquée du fonctionnement ou une hospitalisation ou l'association à des symptômes psychotiques (Tableau 7-I).

Les critères diagnostiques pour un épisode dépressif majeur dans les troubles bipolaires sont les mêmes que les critères de trouble dépressif unipolaire, et ce quel que soit le type.

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Dans une étude nord-américaine [35], la prévalence du trouble bipolaire a été estimée à 4,5 p. 100, répartis en 1,0 p. 100 pour le trouble bipolaire I, 1,1 p. 100 pour le trouble bipolaire II, et de 2,4 p. 100 pour les symptômes maniaques et dépressifs qui ne répondent pas à tous les critères diagnostiques du trouble bipolaire I (TB I) ou de trouble bipolaire II (TB II). Globalement, quelles que soient les études, le TB I représente 1 p. 100 de la population alors que la prévalence des TB II est plus variable en fonction des critères diagnostiques employés [3].

Alors que le TB I affecte autant les hommes que les femmes, le TB II est plus fréquent chez la femme. L'âge de début des TB peut être très variable [5] mais, dans la majorité des cas, le trouble débute entre 15 et 24 ans.

TABLEAU 7-I. – Critères diagnostiques du DSM-IV permettant de distinguer les épisodes maniaques des épisodes d'hypomanie [1].

<i>Épisode maniaque</i>	<i>Épisode hypomaniaque</i>
Une période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée de façon anormale et persistante, pendant <i>au moins une semaine</i> (ou une autre durée si une hospitalisation est nécessaire)	Une période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée de façon anormale et persistante, et ce tous les jours pendant <i>au moins 4 jours</i>
Au cours de cette période doivent être présents au moins 3 des symptômes suivants (4 si l'humeur est seulement irritable) : augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur, réduction du besoin de sommeil, plus grande communicabilité, fuite des idées, distractibilité, augmentation de l'activité orientée vers un but ou agitation psychomotrice, engagement excessif dans des activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables	Au cours de cette période doivent être présents au moins 3 des symptômes suivants (4 si l'humeur est seulement irritable) : augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur, réduction du besoin de sommeil, plus grande communicabilité, fuite des idées, distractibilité, augmentation de l'activité orientée vers un but ou agitation psychomotrice, engagement excessif dans des activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables
Les symptômes ne répondent pas aux critères d'un épisode mixte	L'épisode s'accompagne de modifications indiscutables du fonctionnement, qui diffère de celui du sujet hors période symptomatique
La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales ou des relations interpersonnelles, ou pour nécessiter l'hospitalisation, ou s'il existe des caractéristiques psychotiques	La perturbation de l'humeur et les modifications du fonctionnement sont manifestes pour les autres
Les symptômes ne sont pas dus aux effets d'une substance ou d'une affection médicale générale	La sévérité de l'épisode n'est pas suffisante pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel ou social ou pour nécessiter l'hospitalisation, et il n'existe pas de caractéristique psychotique
	Les symptômes ne sont pas dus aux effets d'une substance ou d'une affection médicale générale

IMPACT DES TROUBLES BIPOLAIRES DE TYPE II, CO-MORBIDITÉ ET ÉVOLUTION

On estime qu'un patient atteint de TB (I ou II) ayant débuté vers 20 ans, aura une réduction de 9 ans d'espérance de vie, perdra 12 ans de vie en bonne santé et 14 ans d'activité professionnelle [39].

La plus grande part de responsabilité dans l'invalidité générée par la pathologie bipolaire résulte des phases dépressives. Quel que soit le type de trouble, l'évolution est dominée par la présence de symptômes dépressifs sub-syndromiques [27, 28]. Sur un suivi en moyenne de 13 ans, les patients bipolaires de type II sont symptomatiques 54 p. 100 du temps et cela est essentiellement à dû des symptômes dépressifs sub-syndromiques. Dans ce même registre, la perte de productivité, mesurée par les jours d'absence et les moins bonnes performances au travail, est plus importante chez les patients bipolaires que chez les patients unipolaires, mais la différence principale est due à une plus longue durée et une plus grande sévérité des épisodes dépressifs chez les patients bipolaires [25].

Globalement, lorsque l'on compare l'évolution des troubles bipolaires de types I et II, peu de chose les

distinguent. Ainsi W. Coryell et al. [10], au cours d'une étude de suivi sur 5 ans, ont-ils montré que la durée des cycles, le nombre d'épisodes et de tentatives de suicide sont comparables dans ces deux populations et que seule la durée des hospitalisations est plus courte chez les patients bipolaires de type II. Il existe cependant quelques disparités en fonction des études. G. MacQueen et al. [33] ont montré que 50 p. 100 des patients ayant un TB II font au moins une tentative de suicide et que le risque de suicide est plus grand chez les sujets de type II que chez les patients avec un TB I ou un trouble unipolaire.

Cela pourrait être en partie expliqué par la durée plus longue de la période non traitée entre TB I et II. Une étude française récente portant sur plus de 500 sujets a montré que la période entre le début des troubles et la première prescription d'un thymorégulateur était de 6 ans en moyenne chez les TB I et de 10 ans chez les TB II [13]. Au cours de cette période non traitée, les patients font souvent leur première tentative de suicide.

Étant donné que les patients TB II sont généralement diagnostiqués comme unipolaire, ils reçoivent des antidépresseurs au long court, ce qui a pour conséquences de favoriser la survenue de virages de l'humeur et d'induire toutes sortes de tableaux d'instabilité de l'humeur [37]. De plus, l'usage prolongé

d'antidépresseurs chez les patients atteints de TB II non diagnostiqué serait associé par la suite à une moins bonne réponse aux traitements et un risque plus grand de polythérapies.

Dans un nombre limité de cas, les patients TB II peuvent évoluer vers un trouble de type I. Ainsi, au cours d'un suivi sur 10 ans, le taux de conversion brut est-il de 7,5 p. 100 mais, si on modère par un facteur de correction tenant compte des perdus de vue, ce taux est réajusté à 15 p. 100 [10].

DIFFICULTÉS POUR ÉTABLIR UN DIAGNOSTIC DE TROUBLE BIPOLAIRE DE TYPE II

De manière générale, les troubles bipolaires sont difficiles à diagnostiquer. R. Hirschfeld et al. [25] rapportent, à partir d'une enquête menée chez des patients bipolaires, que deux tiers ont été initialement diagnostiqués unipolaires et qu'ils avaient consulté en moyenne quatre médecins pour leurs symptômes thymiques avant d'avoir un diagnostic correct.

La particularité des troubles bipolaires de type II est la difficulté encore plus grande à établir ce diagnostic. Étant donné que les épisodes dépressifs sont plus fréquents et plus handicapants que les épisodes d'hypomanie, les patients généralement sont en recherche de traitement au cours des épisodes dépressifs, favorisant les erreurs diagnostiques avec les troubles unipolaires.

Diagnostics le plus souvent évoqués

Ce n'est qu'en 1994 que l'on a reconnu le trouble bipolaire de type II et les diagnostics différentiels corrélés à l'évolution de la définition du trouble lui-même. Ainsi, les diagnostics différentiels principaux des troubles bipolaires de type I étaient les troubles unipolaires et la schizophrénie (50 p. 100 des patients ayant un trouble bipolaire de type I présentent des symptômes psychotiques) [18]. Il est évident que la reconnaissance d'un spectre plus large du trouble conduit à une confusion plus grande des diagnostics, notamment avec les troubles anxieux, la prise de toxiques et les troubles de la personnalité. Les troubles de la personnalité les plus souvent évoqués sont les personnalités dites du cluster B (avec une forte composante émotionnelle) selon la classification du DSM. Il s'agit des personnalités antisociale, histrionique, narcissique et borderline. Le diagnostic différentiel

posant le plus de problème est la personnalité borderline du fait de l'instabilité émotionnelle qui la caractérise. De plus, les deux diagnostics de TB et de trouble de la personnalité peuvent coexister [12].

Raisons des difficultés diagnostiques

Problème d'insight et impression que l'hypomanie n'est pas pathologique

Les troubles bipolaires de type II restent sous-diagnostiqués [16]. Cela peut s'expliquer en partie par la non-reconnaissance du caractère pathologique des hypomanies. Par ailleurs, lors d'une phase dépressive, les épisodes d'exaltation ne sont pas systématiquement recherchés.

En ce qui concerne le manque d'*insight*, les patients ayant connu les affres de la dépression considèrent que l'hypomanie n'est que le juste retour des choses. Le patient se sent bien, plus énergique et plus créatif. Il a un aplomb exacerbé qui, associé à une plus grande vivacité d'esprit, le rend souvent plus persuasif. L'augmentation de sa motivation, la diminution du besoin de dormir, le tout assorti d'une dose d'optimisme et d'intuition le rendent souvent plus productif que d'habitude. Il a du mal à percevoir que cet état s'accompagne souvent d'une irritabilité et d'une arrogance qui le rendent difficile à supporter, que son optimisme peut fausser en partie son jugement ce qui, associé à une certaine impulsivité, peut le conduire à prendre des décisions totalement déraisonnables. Ainsi, 50 p. 100 des patients ne repèrent pas correctement les épisodes d'hypomanie qui peuvent cependant être retrouvés en interrogeant les proches [16].

Les patients TB II sont en demande de soins essentiellement au cours des phases dépressives et il revient au médecin de rechercher activement les épisodes d'hypomanie. Nous donnerons dans la dernière section des éléments d'indices de bipolarité qui, lorsqu'ils sont présents, devront d'autant plus inciter à faire cette recherche.

Diversité des formes cliniques des épisodes dépressifs

Il n'existe pas de définition spécifique de la dépression bipolaire dans les classifications actuelles.

Les épisodes dépressifs des troubles bipolaires peuvent donc être variables dans leur sévérité. Bien que le DSM-IV les qualifie tous de « majeurs » qu'il faut entendre dans le sens de « caractérisés », leur

intensité peut être graduée de légère à sévère. Ainsi tous les tableaux cliniques de dépression, du plus banal au plus marqué, peuvent-ils se rencontrer. Il est donc important de rechercher des indices de bipolarité devant tout type de dépression. Une systématisation de cette démarche pourrait concourir à diminuer le délai entre le début des troubles bipolaires et la reconnaissance du diagnostic.

De nombreux auteurs ont essayé de dégager les éléments permettant de distinguer les dépressions unipolaires des bipolaires, dans le souci de pouvoir évoquer plus précocement le diagnostic. F. Goodwin et K. Jamison [18] répertorient les éléments suivants.

Les dépressions bipolaires ont un début plus précoce que les dépressions unipolaires. Elles sont également plus à risque suicidaire et sont plus souvent associées à des éléments psychotiques. De plus, la symptomatologie retrouvera plus fréquemment une hypersomnie (à la place de l'insomnie), une hyperphagie à la place de la perte d'appétit (notamment avec une appétence pour le sucré), un ralentissement moteur important, un ralentissement des processus idéiques, un émoussement des affects, un état plus sévère le matin avec des difficultés importantes pour se mettre en route et un risque de virage de l'humeur sous antidépresseur. N. Ghaemi [16] décrit (en plus des symptômes précédemment cités) qu'il existe plus fréquemment des états dépressifs mixtes, des dépressions anxieuses et agitées, ou avec irritabilité et attaques de colère. F. Benazzi a également décrit la présence plus grande de dépressions atypiques.

Ainsi, aucun critère spécifique ne participe à définir les dépressions bipolaires. Nous décrivons ici les tableaux les plus fréquents en insistant sur les dépressions avec caractères de mixité dont la définition apparaît dans le DSM-5.

Certaines formes sévères devront faire évoquer systématiquement le diagnostic de trouble bipolaire. C'est le cas des dépressions de type mélancolique et des dépressions avec caractéristiques psychotiques.

Les dépressions mélancoliques sont caractérisées par une accentuation matinale des troubles ainsi qu'une morosité persistante peu mobilisable par les événements positifs intercurrents et accompagnée d'une diminution marquée des intérêts et des plaisirs.

Au cours des formes cliniques avec caractéristiques psychotiques (idées délirantes et /ou hallucinations), les thèmes délirants les plus fréquemment rencontrés sont dits congruents à l'humeur, c'est-à-dire de tonalité négative, en accord avec la tristesse. Il s'agit d'idées délirantes d'incurabilité, d'indignité, de ruine, de culpabilité ou encore hypocondriaques.

Peuvent également être présentes des idées non congruentes à l'humeur et notamment à thème de persécution.

Hormis ces deux formes classiques, le DSM-IV propose un tableau clinique qualifié de dépression atypique. Contrairement à la mélancolie, l'humeur triste reste réactive aux sollicitations positives. De plus, dans ce type de dépression le patient présente plutôt une augmentation de l'appétit qui peut s'accompagner d'une prise de poids. De manière un peu surprenante, est retenu comme l'un des critères diagnostiques un trait de personnalité à type de sensibilité particulière au rejet dans les relations interpersonnelles. Ceci rapproche ce tableau des personnalités paranoïaques de type Kretschmer [31, 14] qui associaient des traits sensitifs et une propension à développer des épisodes dépressifs.

Les états dépressifs avec caractéristiques de mixité ont été définis par F. Benazzi [6] par un syndrome dépressif associé à des symptômes maniaques. Ces états seraient plus fréquents chez les sujets bipolaires de type II [7, 8] et s'apparentent aux dépressions agitées décrites par A. Koukopoulos [30]. Selon une approche dimensionnelle utilisant la réactivité émotionnelle et un score global d'activation/inhibition [21, 22], la dépression avec caractéristiques de mixité se manifeste par une hyperréactivité émotionnelle associée à une grande labilité des affects et un niveau d'activation légèrement augmentée. Ces états ne peuvent en aucune manière répondre aux critères d'état mixte selon le DSM-IV car les éléments dépressifs ne sont pas associés à un tableau de manie. Ces tableaux dépressifs très méconnus et souvent confondus avec des troubles de la personnalité, sont validés dans le DSM-5.

Nécessité d'améliorer les critères diagnostiques

Le comité de rédaction du DSM-5 s'est posé la question de l'optimisation des critères diagnostiques pour les hypomanies.

Des études ont montré qu'un examen clinique attentif permet de détecter un quart [19], voire la moitié [3] de caractéristiques bipolaires chez des patients considérés comme unipolaires. Ainsi, l'étude BRIDGE a étudié la fréquence des troubles bipolaires chez des patients présentant un épisode dépressif, en utilisant deux types de critères : les critères du DSM-IV-TR et des critères plus larges. En fonction des critères utilisés, il existe une grande variabilité diagnostique. Le but était de repérer les symptômes les plus fréquents ou les mieux reconnus par les patients

hypomanes et donc les plus utiles pour établir le diagnostic [3, 26].

Il ressort de ces travaux que l'humeur exaltée et euphorique est un critère qui n'est pas très bien repéré par les patients, contrairement à l'augmentation d'énergie et d'activité [4].

Tenant compte de ces études, la nouvelle version du DSM propose d'inclure, dans le critère principal des manies et des hypomanies, le changement d'humeur et l'augmentation du niveau d'énergie et d'activation. Ce nouveau critère nous paraît essentiel. Ce critère a l'avantage de pouvoir être objectivé par le contenu d'un agenda ou d'un emploi du temps.

Indices de bipolarité

Face à un premier épisode dépressif majeur, le clinicien doit être alerté par des éléments cliniques qui font suspecter un trouble bipolaire ou une évolution vers ce type de trouble ; ils doivent être recueillis systématiquement au cours de l'entretien.

Le repérage d'indices de bipolarité est essentiel. La plupart ont été mis en évidence à partir d'études prospectives longitudinales qui ont évalué les facteurs liés à des évolutions de diagnostic d'un épisode dépressif vers celui d'un trouble bipolaire.

Ainsi, dans la cohorte de Zurich, J. Angst et al. [2] ont montré un pourcentage de changement de diagnostic de 1 p. 100 par an pour les troubles bipolaires de type I et de 0,5 p. 100 pour les troubles bipolaires de type II. J. Fiedorowicz et al. [15] ont trouvé une probabilité cumulée de 19,6 p. 100 (12,2 p. 100 pour les TB II et 7,5 pour les TB I) sur un suivi moyen de 17,5 ans. J. Goldberg et al. [17] rapportent un taux de conversion plus important chez des patients hospitalisés lors de l'épisode initial. En quinze ans de suivi, 27 p. 100 des patients ont présenté au moins un épisode hypomane et 19 p. 100 au moins un épisode maniaque.

Âge de début précoce

Un premier épisode dépressif majeur débutant de manière précoce (avant l'âge de 25 ans) est évocateur d'un mode d'entrée dans un trouble bipolaire [16].

Récurrence des épisodes dépressifs

Le nombre de récurrences dépressives est un facteur prédictif de l'évolution vers un trouble bipolaire. Ainsi la cohorte de Zurich a-t-elle montré que le fait d'avoir présenté plus de 6 épisodes dépressifs multipliait environ par 3 le risque d'avoir un changement

de diagnostic par rapport aux patients qui en avaient présenté moins de 6 [2].

N. Ghaemi suggère de suspecter et rechercher un trouble bipolaire à partir de 3 épisodes dépressifs.

Antécédents familiaux

Plusieurs études ont montré qu'un des facteurs prédictifs de l'évolution d'un trouble unipolaire ou d'un épisode dépressif vers un trouble bipolaire est la présence d'une histoire familiale de trouble bipolaire [2, 15]. On peut pour cela s'aider d'un arbre généalogique avec au moins les apparentés de premier et de deuxième degrés.

Certains tempéraments ou traits

Le tempérament prémorbide doit également être exploré : l'association d'un épisode dépressif majeur et d'un tempérament hyperthymique ou cyclothymique chez un patient doit faire suspecter une appartenance au spectre bipolaire.

Un niveau particulier de réactivité émotionnelle avec une majoration des réponses émotionnelles semble caractériser également les sujets bipolaires pendant la période intercritique et pourrait représenter un indice de bipolarité [23, 34].

Survenue d'un épisode en post-partum

Dans le DSM-IV, la période du post-partum est limitée aux 4 premières semaines après l'accouchement mais cette période s'étend à 6 mois dans la plupart des études. La survenue d'une dépression au cours de cette période doit faire suspecter un trouble bipolaire. Ainsi, chez toute femme ayant au moins un enfant, est-il important d'interroger systématiquement sur la grossesse et les suites de couche.

Certaines caractéristiques de dépression bipolaire

Les éléments de sévérité tels que les caractéristiques mélancoliques ou psychotiques et des caractéristiques de mixité doivent être recherchés. J. Goldberg a retrouvé que la présence de symptômes psychotiques au cours d'un épisode initial chez de jeunes sujets hospitalisés représentait un fort risque d'évolution vers un trouble bipolaire [17].

Présence de symptômes hypomanes

Face à un patient présentant un épisode dépressif, certains auteurs suggèrent que la recherche

systematique d'antécédents de symptômes d'hypomanie inférieurs en nombre au seuil requis pour répondre aux critères d'un épisode hypomane est un élément important pour prédire la survenue d'un trouble bipolaire. Récemment une étude longitudinale prospective a suivi, pendant en moyenne 17 ans, une cohorte de patients (n = 550) qui avait présenté un épisode dépressif majeur. L'objectif de cette étude était d'évaluer si la présence de symptômes hypomanes pouvait prédire l'évolution vers un trouble bipolaire. Il s'avère que 19,6 p. 100 des patients évoluent vers un trouble bipolaire (12,2 p. 100 vers un trouble bipolaire de type II, 7,5 p. 100 un trouble de type I). La présence de symptômes hypomane sur la vie entière est un facteur prédictif de cette évolution au même titre qu'un âge de début précoce à l'inclusion, la présence de symptômes psychotiques et d'antécédent familiaux de troubles bipolaires [15].

Réponses particulières aux traitements antidépresseurs

Enfin les réponses spectaculaires aux antidépresseurs ou au contraire les mauvaises réponses doivent faire suspecter un trouble bipolaire sous-jacent. En effet, l'échec de réponse thérapeutique à plus de deux traitements antidépresseurs bien conduits et suivant les recommandations est un indice supplémentaire de bipolarité.

Les indices de bipolarité, insuffisamment explorés dans un contexte d'épisode dépressif majeur, risquent de conduire à la prescription de traitements médicamenteux inappropriés. Dans ce cas, la prescription d'antidépresseurs doit être considérée avec une extrême prudence. Les patients souffrant de troubles bipolaires et ayant débuté leur maladie par un épisode dépressif majeur ont plus fréquemment une évolution de type cycles rapides du fait a priori d'une prescription prolongée d'antidépresseur [11].

Questionnaires de dépistage

La passation d'échelles d'évaluation ne remplace jamais un entretien clinique approfondi, mais plusieurs questionnaires de dépistage de bipolarité ont été développés. Ils ne sont en aucun cas des outils diagnostiques mais peuvent aider au dépistage des troubles. Il s'agit d'autoquestionnaires que les patients peuvent compléter en une dizaine de minutes. Le diagnostic doit toujours être confirmé par un entretien clinique approfondi, voire par un avis spécialisé.

Deux outils simples sont disponibles en français.

L'HCL-32 (*hypomania checklist* à 32 items), développé par J. Angst [2] et validé en français par E. Hantouche et al. [19], est un autoquestionnaire simple. Son objectif est d'identifier des symptômes d'hypomanie chez des patients présentant un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs. Il aide à poser le diagnostic de trouble bipolaire de type II. Une valeur seuil de 14 items positifs démontre une sensibilité de 80 p. 100 et une spécificité de 50 p. 100.

Le MDQ (*mood disorder questionnaire*), développé par R. Hirschfeld et al. [24] et validé en français [38], est un autoquestionnaire bref comportant 15 questions. Il est caractérisé par une sensibilité et une spécificité correctes en pratique psychiatrique, permettant d'identifier 7 patients bipolaires sur 10 et excluant le diagnostic de bipolarité de manière correcte chez 9 sujets non bipolaires sur 10.

CONCLUSION

Les troubles bipolaires de type II s'avèrent quasiment aussi invalidants que les troubles de type I et se caractérisent par un retard de diagnostic plus important. Il est donc essentiel de rechercher systématiquement des indices de bipolarité chez des patients présentant des épisodes dépressifs récurrents afin de proposer un traitement approprié et éviter une aggravation du cours évolutif de la maladie. Il est de la responsabilité du psychiatre de connaître ces indices et de les rechercher activement. Le but n'est pas d'élargir de manière inconsidérée le spectre bipolaire, mais de repérer les troubles existants afin de les prendre en charge correctement.

RÉFÉRENCES

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (IVth ed.) DSM-IV. Washington, American Psychiatric Association, 1994.
2. ANGST J, ADOLFSSON R, BENAZZI F et al. The HCL-32 : towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *J Affect Disord*, 2005, 88 : 217-233.
3. ANGST J, AZORIN JM, BOWDEN CL et al for the BRIDGE Study Group. Prevalence and characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode : the BRIDGE study. *Arch Gen Psychiatry*, 2011, 68 : 791-798.
4. ANGST A. Problems in the current concepts and definitions of bipolar disorders. *World Psychiatry*, 2011, 10 : 191-192.

5. BELLIVIER F, ETAIN B, MALAFOSSE A et al. Age at onset in bipolar I affective disorder in the USA and Europe. *World J Biol Psychiatry*, 2011.
6. BENAZZI F, AKISKAL HS. Delineating bipolar II mixed states in the Ravenna-San Diego collaborative study : the relative prevalence and diagnostic significance of hypomanic features during major depressive episodes, *J Affect Disord*, 2001, *67* : 115-122.
7. BENAZZI F. Major depressive episodes with hypomanic symptoms are common among depressed outpatients. *Compr Psychiatry*, 2001, *42* : 139-143.
8. BENAZZI F. Bipolar disorder : focus on bipolar II disorder and mixed depression. *Lancet*, 2007, *369* : 935-945.
9. COLLINS PY, PATEL V, JOESTL SS et al. Grand challenges in global mental health. *Nature*, 2011, *475* : 27-30.
10. CORYELL W, KELLER M, ENDICOTT J et al. Bipolar II illness : course and outcome over a five-year period. *Psychol Med*, 1989, *19* : 129-141.
11. DABAN C, COLOM F, SANCHEZ-MORENO J et al. Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder. *Compr Psychiatry*, 2006, *47* : 433-437.
12. DENIKER P et coll. *Traité de psychiatrie de l'adulte*. Paris, Masson, 1990.
13. DRANCOURT N, ETAIN B, LAJNEF M et al. Duration of untreated bipolar disorder : missed opportunities on the long road to optimal treatment. *Acta Psychiatr Scand*, 2013, *127* : 136-144.
14. EY H, BERNARD P, BRISSET C. *Manuel de psychiatrie*, 5^e éd. Paris, Masson, 1978.
15. FIEDOROWICZ JG, ENDICOTT J, LEON AC et al. Subthreshold hypomanic symptoms in progression from unipolar major depression to bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 2011, *168* : 40-48.
16. GHAEMI NS, KO YJ, GOODWIN FK. « Cade's disease » and beyond : misdiagnosis, antidepressant use and a proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry*, 2002, *47* : 125-134.
17. GOLDBERG JF, HARROW M, WHITESIDE JE. Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am J Psychiatry*, 2001, *158* : 1265-1270.
18. GOODWIN FK, JAMISON KF. *Manic-depressive illness*. New York, Oxford University Press, 2007.
19. HANTOUCHE EG, ANGST J, LANCRENON S et al. Faisabilité de l'autoévaluation dans le dépistage de l'hypomanie. *Ann Méd Psychol*, 2006, *164* : 721-725.
20. HANTOUCHE EG, AKISKAL HS, LANCRENON S et al. Systematic clinical methodology for validating bipolar-II disorder : data in mid-stream from a French national multi-site study (EPIDEP). *J Affect Disord*, 1998, *50* : 163-173.
21. HENRY C, M'BAÏLARA K, POINSOT R et al. Mise en évidence de deux types de dépression bipolaire à l'aide d'une approche dimensionnelle. Implication thérapeutique. *Annal Méd Psychol*, 2006, *164* : 314-332.
22. HENRY C, M'BAÏLARA K, POINSOT R et al. Evidence for two types of bipolar depression using a dimensional approach. *Psychother Psychosom*, 2007, *76* : 325-331.
23. HENRY C, VAN DEN BULKE D, BELLIVIER F et al. Affective lability and affect intensity as core dimensions of bipolar disorders during euthymic period. *Psychiatry Res*, 2008, *159* : 1-6.
24. HIRSCHFELD R, WILLIAMS J, SPITZER R et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder : the mood disorder questionnaire. *Am J Psychiatry*, 2000, *157* : 1873-1875.
25. HIRSCHFELD RM, LEWIS L, VORNIK LA. Perceptions and impact of bipolar disorder : how far have we really come ? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 2003, *64* : 161-174.
26. HIRSCHFELD RM, CALABRESE JR, WEISSMAN MM et al. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry*, 2003, *64* : 53-59.
27. JUDD LL, AKISKAL HS, SCHEFFLER PJ et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2002, *59* : 530-537.
28. JUDD LL, AKISKAL HS, SCHEFFLER PJ et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, *60* : 261-269.
29. KESSLER RC, AKISKAL HS, AMES M et al. Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U.S. workers. *Am J Psychiatry*, 2006, *163* : 1561-1568.
30. KOUKOPOULOS A, KOUKOPOULOS A. Agitated depression as a mixed state and the problem of melancholia. Bipolarity : beyond classic mania. *Psychiatr Clin North Am*, 1999, *22* : 564-574.
31. KRETSCHMER E. *Physique and character*. London, Kegan Paul, 1936.
32. LEBOYER M, KUPFER DJ. Bipolar disorder : new perspectives in health care and prevention. *J Clin Psychiatry*, 2010, *71* : 1689-1695.
33. MACQUEEN GM, YOUNG LT. Bipolar II disorder : symptoms, course, and response to treatment. *Psychiatr Serv*, 2001, *52* : 358-361.
34. M'BAILARA K, DEMOTES-MAINARD J, SWENDSEN J et al. Emotional hyperreactivity of normothymic bipolar patients faced with neutral stimulations. *Bipolar Disord*, 2009, *11* : 1-7.
35. MERIKANGAS KE, AKISKAL HS, ANGST J et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*, 2007, *64* : 543-552.
36. NOVICK DM, SWARTZ HA, FRANK E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder : a review and meta-analysis of the evidence. *Bipolar Disord*, 2010, *12* : 1-9.
37. POST RM. Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicality, and tolerance phenomena. *Neurosci Biobehav Rev*, 2007, *31* : 858-873.
38. ROUILLON F, GASQUET I, GARAY RP et al. Prévalence des troubles bipolaires en médecine générale: enquête Bipolact Impact. *Annal Méd Psychol*, 2009, *167* : 611-615.
39. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *International classification of diseases*, 10th ed, Geneva, WHO.

HYPOMANIE

.....

M.-L. Bourgeois

Les formes modérées ou « avortées » de manie étaient connues depuis longtemps. On les désignait sous le nom de *mania mitigata*. C'est Mendel qui proposa le mot d'hypomanie (1880). Cette forme atténuée fait partie de la cyclothymie quand elle alterne avec les formes atténuées de la dépression ; elle définit le trouble bipolaire II quand elle alterne ou s'associe avec l'état dépressif majeur. On trouvera ci-dessous les critères diagnostiques requis pour le diagnostic par les deux grandes classifications en usage (DSM-IV-TR et CIM-10). Il s'agit des mêmes symptômes considérés comme maniaque que pour la manie franche, mais atténués et de durée plus courte. Cette catégorie aux limites floues est très importante pour le clinicien. La situation est simple quand il y a une rupture nette du comportement et du vécu, installée en peu de temps avec hyperréactivité émotionnelle et activation comportementale. Même si, dans les formes euphoriques, le sujet est satisfait de cet excès de vitalité, la redescende peut être douloureuse et dangereuse si elle est rapide ou même subite. Ce syndrome hypomaniaque est le repère clinique permettant de définir le trouble bipolaire type II.

CLINIQUE

Il s'agit d'une période limitée pendant laquelle existe une élévation anormale de l'humeur. Le critère de durée adopté par le DSM-IV est de 4 jours pour être en congruence avec celui de la CIM-10, bien que les auteurs américains aient voulu s'en tenir à 3 jours. Certains, comme J. Angst défendent le modèle d'une hypomanie brève récurrente avec des épisodes durant seulement 1, 2 ou 3 jours (à condition qu'il y ait d'assez nombreuses récurrences).

Les limites avec l'épisode maniaque proprement dit d'une part et l'état habituel de l'humeur d'autre part sont souvent difficiles à préciser. Selon le DSM-IV, 5 à 15 p. 100 des personnes présentant une hypomanie développeront ultérieurement un épisode maniaque complet.

L'hypomanie est donc une forme atténuée de manie, parfois difficile à reconnaître en tant qu'épisode pathologique, sauf s'il y a rupture brutale du niveau thymique ; d'autant plus qu'il peut s'agir d'un trait durable et correspondant à la clinique de la personnalité hyperthymique.

Outre cette hyperthymie, on peut observer d'autres symptômes du registre maniaque, tels que l'inflation de l'estime de soi, la mégalomanie, la perte du besoin de sommeil, la logorrhée, une fuite des idées, une grande distractibilité, une hyper-implication dans toutes sortes d'activités, ou même une certaine agitation psychomotrice désordonnée, et l'engagement dans divers comportements de plaisir pouvant à terme être préjudiciables (jeu, sexe, politique, actions caritatives, périodes mystiques, activités sociales diverses, etc.).

La distinction avec l'état maniaque, quoique parfois délicate, est le plus souvent facile : il n'y a aucun élément psychotique dans le tableau, ni délire, ni hallucination, ni désorganisation grave du comportement ou de l'organisation cognitive. Il n'y a pas nécessité d'hospitalisation (puisque'il s'agit d'un critère de manie). D'un autre côté, le sujet se sent souvent très en forme, content de cette énergie augmentée et de cette activité décuplée. Il se lève tôt, ne semble jamais fatigué, ayant un besoin restreint de sommeil. L'efficacité, la créativité peuvent être accrues. Les inhibitions, les pesanteurs et les blocages antérieurs sont levés. Tout semble plus facile et agréable.

Le sujet peut achever des projets ou des tâches qui traînaient depuis des mois, régler des factures, des papiers, mettre de l'ordre. C'est souvent l'entourage

qui va remarquer la différence d'ambiance et de comportement et aider le clinicien à confirmer le diagnostic. Une certaine négligence des subtilités relationnelles (tact, politesse, distance, manières) et de la sensibilité aux autres peuvent compromettre l'insertion sociale. Il (ou elle) peut être trop direct, indélicat, blessant, graveleux. C'est le contraste avec la personnalité habituelle du sujet qui permet le diagnostic. Mais il y a des hypomanies de longue durée qui paraissent représenter la personnalité même du sujet, difficilement distinctes d'ailleurs de ce qu'on appelle maintenant « personnalité hyperthymique ».

Il faut distinguer l'hypomanie proprement dite des états d'excitation liés à une intoxication, la prise de drogues et/ou de médicaments (corticoïdes en particulier). Il convient aussi de s'assurer qu'il n'y a pas d'affection cérébrale en cours, telle qu'une sclérose en plaques ou une tumeur cérébrale (Tableau 8-I).

Enfin, il n'est pas rare (jusqu'à 30 p. 100 des cas) que des éléments dépressifs se mêlent au syndrome hypomaniaque, donnant un tableau « mixte » difficile à repérer.

Quand il y a un virage de l'humeur avec chute rapide dans un état dépressif, le changement (parfois très

brutal) de l'état thymique est très douloureux, moralement insupportable pour le patient qui tombe de plus haut, avec un risque suicidaire élevé (par définition il s'agit alors d'un trouble bipolaire II).

J. Angst s'est fait le défenseur d'une conception élargie de l'hypomanie qui agrandit le spectre bipolaire à une prévalence en population générale de plus de 6 p. 100. On notera aussi un livre récent de Doran (2008) consacré à l'hypomanie. Cet ouvrage n'apporte aucune information originale sur cette entité clinique, il n'y est question que de l'hypomanie comme partie prenante d'autres entités clinique telles que les formes bipolaires type I, type II et cyclothymie et leur traitement classique. L'hypomanie isolée ne semble donc pas exister.

Le groupe de travail sur les troubles bipolaires propose de compléter dans le DSM-5 (*voir* www.dsm5.org) le critère A, par la présence, à côté d'une humeur élevée de façon anormale et persistante, de celle d'une augmentation persistante de l'activité ou de l'énergie.

DIFFÉRENTES FORMES CLINIQUES D'HYPOMANIE

Élargissement du spectre bipolaire par modification du concept hypomaniaque [5]

Dans cette étude transversale portant sur 5 635 patients (sur 3 continents) souffrant d'état dépressif majeur, soumis au CIDI (*comprehensive international diagnostic interview*), trois items majeurs sont retenus : l'élévation de l'humeur, l'irritabilité et en outre l'augmentation de l'activité. Il est ainsi mis en évidence un élargissement du concept de trouble bipolaire type II. Pour le critère de durée de l'hypomanie, un seul jour suffit. Ce critère de temps réduit est acceptable s'il y a une répétition évidente de ces épisodes hypomaniaques très courts avec 20 jours d'hypomanie sur un an. L'étude annule la validité des critères d'exclusion tels que les virages de l'humeur liés à un antidépresseur ou à un autre type de médicament ainsi que la coexistence d'une autre affection médicale. D'autre part, on pourra valider le diagnostic d'hypomanie en ajoutant le critère d'histoire familiale de manie ou hypomanie, ainsi qu'un âge précoce d'entrée dans la maladie. L'introduction de l'activité accrue comme troisième élément du

TABLEAU 8-I. – Critères diagnostiques de l'hypomanie⁽¹⁾ (DSM-IV et CIM-10).

<i>Épisode hypomaniaque</i>
A. Humeur nettement élevée de façon inhabituelle, persistante, expansive ou irritable tous les jours pendant au moins 4 jours
B. Présence de 3 symptômes (4 si humeur irritable)
1. élévation de l'estime de soi ou idées de grandeur
2. besoin de sommeil réduit (exemple 3 heures)
3. communicabilité accrue et/ou désir de parler constamment
4. fuite des idées, défilement des idées
5. distractibilité (attention distraite par stimuli extérieurs)
6. hyperactivité (vers un but social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice
7. activités agréables à potentiel élevé de conséquences dommageables (achats inconsidérés, sexualité et promiscuité inconséquente, projets, investissements commerciaux, etc.)
C. Modifications indiscutables du fonctionnement, différents de ceux du sujet hors période symptomatique
D. Perturbation de l'humeur et modification du fonctionnement manifestes pour les autres
E. Pas d'altération du fonctionnement socioprofessionnel, ni hospitalisation, ni caractéristiques psychotiques
F. Non lié aux effets d'une substance (drogue, médicament ou autre) ou d'une affection médicale (exemple hyperthyroïdie)

(1) Une manie secondaire à un traitement antidépresseur (médicaments, électroconvulsivothérapie, photothérapie) ne doit pas être prise en compte pour le diagnostic de TB I (classé NOS).

critère A dépendra de l'*insight* et de la conscience du trouble du patient. Avec cet élargissement considérable du spectre bipolaire, ces critères permettent d'identifier 31 p. 100 de bipolaires supplémentaires, avec les critères d'état maniaque ou hypomaniaque en cours de traitement antidépresseur, la mixité de symptômes pendant les épisodes et l'abus de substances co-morbides.

La co-morbidité a été évaluée par le MINI (*mini-international neuropsychiatric interview*). Les patients eux-mêmes ont rempli la *check-list* d'hypomanie révisée à 32 items de J. Angst. Notons que cette étude a été subventionnée par le laboratoire Sanofi Aventis. Peut-on voir ici un élargissement du gisement de prescriptions pour les médicaments thymorégulateurs ?

HYPOMANIE ET ÉLATION AMOUREUSE PENDANT L'ADOLESCENCE [8]

Ces auteurs de Bâle et de Zurich, ont évalué 107 adolescents (âge moyen 18 ans) : 60 (35 filles et 25 garçons) ont déclaré être tombés récemment amoureux et éprouver un état amoureux intense ; 36 n'étaient pas amoureux. Ils ont été comparés avec des patients ambulatoires souffrant de troubles bipolaires type II. Les 60 intensément amoureux furent comparés à 47 sujets de contrôle, l'instrument d'évaluation était la *check-list* d'hypomanie (dans sa version abrégée, 20 items, sous forme d'un autoquestionnaire). Par ailleurs furent utilisés le MINI (forme allemande Ackenheil, 1999), l'échelle de dépression de Von Zerssen (1976) ainsi que l'échelle d'anxiété STAI (Spielberger).

En cas d'amour romantique intense précoce, les différences sont nettes avec les adolescents de contrôle, mais pas avec les patients bipolaires de type II. Les deux groupes d'adolescents présentaient des scores plus élevés pour le facteur irritabilité/prise de risque. Les scores étaient plus élevés chez les filles. Les auteurs en concluent que les tâches développementales de l'adolescence sont liées aux transformations cérébrales fonctionnelles structurales et concernent les expériences dans le domaine social et psychosexuel ainsi que dans l'expérimentation de substances (drogues) qui peuvent conduire à « des périodes temporaires du type hypomaniaque liées au genre » (féminin).

Aspects transculturels de l'hypomanie [5]

J. Angst et 19 autres auteurs ont réalisés une large étude portant sur 2 606 patients soumis au HCL-32 (*hypomania checklist* à 32 items), « plus sensible que le MDQ » (*mood disorder questionnaire*) et permettant de comparer 13 pays répartis en 5 régions géographiques : Europe du Nord (Belgique, Allemagne, Pays-Bas, Suède), Europe du Sud (Espagne et Portugal), Europe de l'Est (Croatie et Russie), Amérique du Sud (Brésil et Asie orientale, Chine et Taïwan). On trouve une remarquable stabilité transrégionale et une structure à 2 facteurs : F1 avec les aspects les plus positifs de l'hypomanie et F2 avec les aspects les plus négatifs. Ainsi la clinique de l'hypomanie n'aurait pas de frontière.

Syndrome de Cadet Rousselle et règle de trois selon Akiskal [4]

On peut distinguer l'« hypomanie état » (épisode) de l'« hypomanie trait » (style de personnalité). Akiskal, pour un millier de patients vus pour état dépressif entre 1977 et 2005, a proposé une « règle de 3 » avec des indices biographiques d'extravagance, de tempérament et d'activation hypomaniaque avec en particulier la prédilection pour la couleur rouge. Une hyper réactivité thymo-cognitivo-comportementale caractérise un tempérament bipolaire. Le MCDQ (*mood clinic data questionnaire*) de Memphis a permis de repérer des troubles bipolaires type II ou bien encore une cyclothymie en utilisant le critère d'hypomanie de 2 jours. Chez ces personnalités bipolaires, tout va par trois : les possessions, les actions, les talents, les intérêts, les amours. Nous avons proposé pour les francophones l'appellation de « syndrome de Cadet Rousselle », le héros de nos chansons enfantines qui était « bon enfant » et chez qui tout allait par trois. Voici schématiquement comment se présente l'akiskalienne règle de 3, pour les troubles bipolaires type II :

- antécédents de 3 états dépressifs majeurs (EDM) ;
- 3 mariages ratés ;
- 3 traitements antidépresseurs sans résultat ;
- 3 apparentés ayant souffert d'EDM ;
- 3 générations souffrant de troubles affectifs ;
- éminence dans 3 domaines ;
- 3 jobs simultanés ;
- maîtrise de 3 langues (États-Unis) ;

- 3 professions exercées ;
- 3 troubles anxieux co-morbides ;
- axe II : 3 personnalités co-morbides (histrionique, psychopathique, limite) ;
- rêverie diurne + énergie + labilité thymique [1] ;
- amour de la flamboyance et des couleurs vives ;
- abus toxicomaniaques pour 3 substances ;
- impulsions de 3 types différents ;
- 3 rendez-vous (amoureux) simultanés (*dating*).

D'autres éléments s'ajoutent à ces traits de personnalité et de comportement : le polyglottisme, l'éminence, l'accomplissement créatif, l'instabilité professionnelle, la consommation d'alcool, la toxicomanie, les mariages multiples, une sexualité avec des interludes homosexuels, l'impulsivité, la flamboyance (amour du rouge). Pour autant, ces triplomanes devront-ils recevoir des médicaments réputés thymorégulateurs [15] ?

APPROCHES QUANTITATIVE ET COGNITIVE DE L'HYPOMANIE

Mesures de l'hypomanie

Plusieurs instruments permettent de repérer et de mesurer l'hypomanie : le MDQ de R. Hirschfeld, l'*hypomania check-list* (HCL-32) de J. Angst. Johns et col (2010) ont proposé et validé une forme raccourcie à 16 items (2010) (HCL-16). Il y a aussi un instrument d'évaluation des attitudes hypomaniaques : HAPPI version à 61 items fondés sur un modèle cognitif intégratif centré sur les évaluations (*appraisal*) [13].

Bental et al. [10] ont évalué la vulnérabilité aux troubles bipolaires en utilisant l'HPS (*hypomanic personality scale*) et la DAS (*dysfonctionnal attitude scale*). Les scores élevés correspondent au spectre bipolaire élargi, associés à l'abus d'alcool et de substance, une grande fluctuation de l'estime de soi et des styles dysfonctionnels de *coping* (ruminations et prises de risque). Ainsi la vulnérabilité pour le trouble bipolaire est associée à la dépressivité et aux processus du *reward system* (système cérébral de récompense).

Styles cognitifs au cours des épisodes hypomaniaques (trouble bipolaire de type I) [31]

Il y a deux types d'interprétations pour l'exaltation hypomaniaque et maniaque : l'une fondée sur le

modèle cognitif vulnérabilité-stress, et l'autre poursuivant les hypothèses psychodynamiques du caractère défensif de la manie et de l'hypomanie comme défense correspondant à des cognitions négatives sous-jacentes. Cette petite étude autrichienne compare 15 sujets présentant un épisode hypomaniaque à 26 patient TB I en rémission et 21 contrôles sains, soumis à une batterie de tests (*Beck depression inventory* [BDI], *Beck-Raphaëlsen melancholia scale* [BRMES] et le *Beck-Raphaëlsen mania stress* [BRMAS]) ; les patients restant sous médication prophylactique. L'ASQ (*attributional style questionnaire*) permet de distinguer l'aspect optimiste ou pessimiste concernant l'attribution causale.

Les patients hypomanes montraient plus d'attitudes dysfonctionnelles, avec plus d'attribution optimiste pour les événements positifs et un déficit pour les mots reliés à la dépression. Les attitudes dysfonctionnelles sont reliées à des symptômes dépressifs. Pour les auteurs, les attitudes dysfonctionnelles ne sont pas seulement dépendantes du niveau de dépressivité mais d'attitudes dysfonctionnelles de plus haut niveau chez les patients hypomanes. Ces attitudes dysfonctionnelles sont reliées au nombre d'épisodes thymiques antérieurs et à la durée depuis le début de la maladie.

Ainsi le style cognitif des hypomanes comporte des croyances dépressives ; et par conséquent l'hypomanie ne serait pas l'opposé de la dépression : « elle pourrait être un état psychopathologique sévère malgré l'absence de conséquences négatives psychosociales ». L'optimisme accru des hypomanes provient d'un déficit d'apprentissage ; défense ou stratégie de *coping* évitant, privilégiant les stimuli positifs et neutres. Les états hypomaniaques survenant dans le cadre d'un trouble TB I sont associés à des cognitions relevant de la dépression aussi bien que de la manie. L'abandon ou l'échec de ces attentes trop élevées peuvent induire des effets négatifs et dépressifs.

HYPOMANIE : SITUATION AVANTAGEUSE OU ÉTAT PATHOLOGIQUE ?

Quatre ouvrages récents de langue anglaise font l'apologie de l'hypomanie et de sa créativité, ce qui paraît une position d'autant plus dangereuse qu'elle est soutenue par quatre professionnels respectés de la

santé mentale, probablement animés de bonnes intentions et zélés de la psychologie positive. Le danger, dans le contexte actuel de l'expansion (excessive) et de la popularisation du concept de bipolarité, est que l'hypomanie ne soit interprétée comme une qualité congénitale sinon la marque d'un certain génie, et ne justifie la banalisation ou la négation de cette psychopathologie et l'oubli ou même le refus de tout traitement...

- Kay Redfield Jamison : *Exuberance, the passion for life*, 2004. Après trois précédents livres grand public qui furent des *best-sellers* (sur le suicide, le tempérament artistique, et ses mémoires de maniaque-dépressive), *Exuberance* (la passion de la vie), est une apologie de l'exaltation exubérante et de l'enthousiasme vital. Les titres des chapitres sont évocateurs de ces états d'excitation. On trouvera dans le chapitre consacré à la créativité bipolaire les exemples d'hypomanes invoqués par Jamison.

Malgré une courte allusion à l'enthousiasme pathologique, à la colère et à la manie, avec le risque de désespoir, cet ouvrage peut prêter à confusion dans son apologie de la joie de vivre, de la passion pour l'aventure, et l'invention, pouvant faire croire que la manie et l'hypomanie sont des états désirables, sans préciser qu'ils appartiennent à une pathologie grave et handicapante, le plus souvent destructrice socialement et trop souvent suivie de longues périodes dépressives. L'auteure elle-même, est bien placée pour le savoir, elle qui faisait naguère l'éloge du traitement par le lithium. Il n'est question ici que des figures de proue de l'hypomanie créatrice, très minoritaires. En filigrane, on peut y voir aussi la recherche intensive de sensations et d'aventures. À cet enthousiasme juvénile d'une Amérique allant toujours de l'avant, on peut opposer le scepticisme critique de la vieille Europe, en citant Pascal Bruckner (*L'Euphorie perpétuelle ; essai sur le bonheur*, 2000) : « rien de pire que ces gens éternellement gais » (p. 182).

- John D. Gartner, *The Hypomanic Edge, The Link Between (a Little) Crazy and (a Lot of) Success in America*, 2005. L'auteur, psychologue, est assistant de psychiatrie à l'Université Johns Hopkins, une des Mecques du trouble bipolaire puisque c'est là où travaille Kay Jamison. Il publie : *Du côté de l'hypomanie. Le lien entre (un peu de) folie et (beaucoup de) réussite en Amérique*. Il a mis 10 ans à concrétiser ce projet. Il reprend l'apologie de l'hypomanie déjà instaurée par Kay Jamison. Les chapitres sont constitués par de longues pathobiographies, galerie de portraits des grandes réussites américaines (« *Why is America so rich and powerful ?* »). L'argumentation

peut paraître élémentaire : tout s'explique par l'énergie décuplée, la conviction quasi délirante, la confiance en soi et l'esprit d'entreprise inhérent à l'hypomanie « nous sommes une nation issue des migrations et de l'hypomanie ». Ici encore, cette apologie de l'hypomanie peut être un argument pour refuser la psychiatrisation de cet état pathologique parfois dévastateur. Sont confondus les traits de personnalité du type hypomaniaque ou hyperthymique et la pathologie hypomaniaque proprement dite, dont les limites sont assez floues il est vrai. Là encore on retrouvera la galerie des portraits développés par l'auteur dans le chapitre consacré à la créativité : « Les Américains sont de Mars et les autres humains de Vénus. » « Nous sommes une nation hypomanie. » L'ethnopsychanalyste Devereux était déjà tombé dans ce piège métaphorique, décrivant des sociétés schizophrènes ou correspondant à d'autres pathologies psychiatriques. On nous a appris que les « orphelins mènent le monde », que le génie menaçait les « enfants de remplacement », que les aînés réussissaient mieux, que tous nos comportements avaient pour fonction d'exprimer notre génome (la sociobiologie), sans parler de l'universalité de l'Œdipe... Après l'extension des modèles freudiens aux cultures et à la civilisation, c'est maintenant aux biopsychiatres d'inspiration darwinienne de rendre compte de façon élémentaire de l'histoire humaine.

- Peter C. Whybrow, *American mania, When more is not Enough* (Manie américaine quand plus n'est pas assez), W.W. Norton & company, 2005. Peter Whybrow, professeur de psychiatrie (UCLA) est un anglais de pure extraction qui a émigré aux États-Unis. Il est actuellement directeur de l'Institut de Psychiatrie de Los Angeles (LA). Son ouvrage représente l'application à la société américaine du modèle psychopathologique de l'expansivité maniaque. Comme K. Jamison et J. Gartner, il n'hésite pas à rendre compte ainsi de l'exceptionnelle réussite en deux siècles du peuple américain, devenu le maître du monde et le promoteur d'un édenique futur technologique. Les modèles de la psychopathologie ont déjà servi pour rendre compte de certains types de personnalité, plus particulièrement dans les DSM-III et IV, avec une série de troubles de la personnalité encore qu'il n'y ait pas dans le DSM de personnalités hypomaniaques ou dépressives. Cela est métaphorique, cependant l'argument de Whybrow est plus convaincant quand il fait des Américains un peuple d'immigrants qui représentent les éléments les plus aventureux, les plus entreprenants, les plus dynamiques de leur pays d'origine, et probablement

les plus hyperactifs et maniaco-dépressifs. Il y aurait donc eu une sélection génétique et une concentration d'endophénotypes bipolaires outre-Atlantique.

Deux penseurs sont mis en exergue en début de livre : Alexis de Tocqueville (1805-1859) et le livre issu de son voyage américain, avec Gustave de Beaumont en 1831-1832 qui soulignait l'esprit d'entreprise, de dynamisme, la recherche de profit et de nouveauté de la société américaine telle qu'on les retrouve près de deux siècles après : un prophétisme très souvent cité. L'autre penseur est Adam Smith (1723-1790), un Écossais dont l'ouvrage sur la *Richesse des nations* (1776), a été la bible des Nord-Américains avec sa philosophie de la liberté de l'entreprise capitaliste et du profit, et de l'inventivité technique et commerciale. Compétitivité rapprochée par P. Whybrow du modèle darwinien de la survie du plus apte et de « l'élargissement de sa place dans le monde ». La vision d'A. Smith était l'opulence universelle... Cette idéologie a servi de base et continue d'inspirer le développement de la société américaine.

Comme P. Whybrow est psychiatre, il convoque l'inévitable concert des neuromédiateurs cérébraux, en insistant sur la dopamine, clef du plaisir et du *reward system*, pour expliquer la recherche de sensations, l'incessante activité des hypomanes. Selon la typologie de Cloninger, les États-Uniens et leur culture de migrants sont des aventuriers chercheurs de sensations. C'est l'allèle d4-7 qui serait le marqueur de ces tempéraments comme le confirmerait Shauseng Chen (Irvine). Quelques personnages viennent illustrer ces prototypes américains hypomanes. Il ne s'agit pas d'une étude proprement psychiatrique, mais une réflexion philosophico-culturelle et une mise en garde sur les limites et les dangers de ce *Fast New World* où tout change, tout doit aller toujours plus vite, avec aggravation de la solitude, du stress, de l'anxiété et de la dépression. Cette manie risque d'être très dysphorique et même catastrophique. Pour l'auteur, l'Amérique doit maintenant résoudre de transformer l'égoïsme matériel en camaraderie (*fellowship*).

• Ronald R. Fieve, *Comment bien vivre avec des troubles bipolaires, savoir soigner les bas pour tirer profit des hauts* (traduction française, Flammarion, 2011). Ronald R. Fieve fut l'un des pionniers de cette maladie et du traitement par le lithium (qu'il commence à prescrire dès 1958). Installé à New York, il gère le business des centres Fieve aux États-Unis, cliniques qui reçoivent les patients bipolaires ayant réussi socialement. Le lithium reste de loin la médication vedette. Son premier livre (*Moodswings*, 1975) fut traduit en français en 1980 sous un titre évocateur : *Nous sommes*

tous des maniacodépressifs ! Il insiste surtout sur les troubles bipolaires de type II dont il vante les avantages, comme l'ont fait les ouvrages précédemment cités de Kay Jamison (*Exuberance*, 2004), John Gartner (2005) et Peter Whybrow (2005). L'hypomanie est présentée comme un avantage majeur. Ronald Fieve propose une catégorie bipolaire IIB (bénéfique), certes exposée à quelques à-coups dépressifs, mais généralement bénéfique, selon les sous-titres de l'auteur lui-même : « intrépide et aventureux (p. 174), brillant et déterminé (p. 176), talentueux et entreprenant (p. 181), exubérant et sûr de soi (p. 186), très productif et hyposomniaque (p. 189), posé mais froid (p. 191), bavard et persuasif (p. 193), intuitif et captivant (p. 194), charmeur et créatif (p. 195) »... Le titre complet de l'édition de langue anglaise (2006) résume la pensée de l'auteur : *Bipolar Breakthrough. The Essential Guide to Going Beyond Moodswings to Harness Your Highs, Escape the Cycles of Recurrent Depression, and Thrive with Bipolar II*.

CONCLUSION : L'HYPOMANIE EST UNE MALADIE

L'hypomanie figure dans les classifications des troubles mentaux, c'est un état préjudiciable à court, moyen ou long terme, c'est souvent l'indicateur d'un trouble bipolaire de type II. L'hypomanie peut souvent émerger sur une personnalité hyperthymique, souvent hyperactive et créative, mais courant un risque nettement accru de désadaptation sociale, d'échecs, de suicide et de perturbation sérieuse de l'environnement... L'hypomanie doit faire l'objet d'une prise thérapeutique adaptée, médicamenteuse et psychothérapeutique.

RÉFÉRENCES

1. AKISKAL HS, MASER JD, ZELLER PJ et al. Switching form unipolar to bipolar II. An 11 years prospective study of clinical and temperament predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry*, 1995, 52 : 114-123.
2. AKISKAL HS. Searching for behavioural indicators of bipolar II in patients presenting with major depressive episodes : the "red sign," the "rule of three" and other biographic signs of temperamental extravagance, activation and hypomania. *J Affect Disord*, 2005, 84 : 279-290.
3. ÅNGST J, GAMMA A, BENAZZI F et al. Melancholia and atypical depression in the Zurich study : epidemiology, clinical characteristics, course, comorbidity and personality. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2007, 125 (Suppl. 433) : 72-84.

4. ANGST J, ADOLFSSON R, BENAZZI F et al. The HCL-32 : towards a self-assessment toll for hypomanic symptoms in outpatients, *J Affect Disord*, 2005, 88 : 217-233.
5. ANGST J, AZORIN JM, BOWDEN CL et al. Prevalence in characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode. *Arch Gen Psychiatry*, 2011, 68 : 791-798.
6. ANGST J, ANGST F, GERBER-WERDER R, GAMMA A. Suicide in 406 mood-disorder patients with and without long-term medication : a 40 to 44 years' follow-up. *Arch Suicide Res*, 2005, 9 : 279-300.
7. ANGST J, GAMMA A, BOWDEN CL et al. Diagnostic criteria for bipolarity based on an international sample of 5,635 patients with DSM-IV major depressive episodes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2012, 262 : 3-11.
8. ANGST J, CUI L, SWENDSEN J et al. Major Depressive Disorder with subthreshold bipolarity in the national comorbidity survey replication. *Am J Psychiatry*, 2010, 167 : 10.
9. ANGST J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord*, 1998, 50 : 143-151.
10. BENTAL RP, MYIN-GERMEYS I et al. Hypomanic personality, stability of self-esteem and response styles to negative mood. *Clinical Psychol Psychother*, 2011, 18 : 397-410.
11. MALHI GS, CHENGAPPA KN, GERSHON S, GOLDBERG F. Hypomania : hype or mania ? *Bipolar Disorders*, 2010, 12 : 758-763.
12. FORTY L, KELLY M, JONES L et al. Reducing the hypomania checklist to a 16-item version. *J Affect Disord*, 2010, 124 : 351-356.
13. DODD AL, MANSELL W, SADHNANI V et al. Principal components analysis of the hypomanic attitudes and positive predictions inventory and associations with measures of personality, cognitive style and analogue symptoms in a student sample. *Behav Cogn Psychotherapy*, 2010, 38 : 15-33.
14. BOURGEOIS ML. Le syndrome de Cadet Rousselle, la règle de trois selon Akiskal dans le spectre bipolaire maniaco-dépressif. *Encéphale*, 2008, 34 : 313-315.
15. BOURGEOIS ML. Les médicaments thymorégulateurs, un mythe pharmacologique ? *Encéphale*, 2005, 31 : 109-111.
16. BOURGEOIS ML. Manie et dépression, comprendre et soigner le trouble bipolaire. Paris, Odile Jacob, 2007.
17. BOURGEOIS ML, MARTINEZ B, DEGEILH B et al. Les facteurs prédictifs de la bipolarisation des troubles dépressifs. *Encéphale*, 1988, 14 : 353-357.
18. BOURGEOIS ML, VERDOUX H, PEYRE F et al. Indices et facteurs prédictifs de bipolarité dans les états dépressifs. Étude de 219 patients hospitalisés pour dépression. *Ann Méd Psychol*, 1996, 154 : 577-588.
19. BRAND S, ANGST J, HOLSBOER-TRACHSLER E. Is the increase of hypomanic stages during adolescence related to gender and developmental tasks ? *World J Biol Psychiatry*, 2010, 11 : 231-239.
20. CAMPOS RN et al. Bipolarity in eating disorder : comparison of HCL-32 and bipolarity index. Ipa, mood disorders unit, institute of psychiatry, faculty of medicine, university of Sao Paulo, 4th Biennial Conference of the International Society for Bipolar Disorders, 2010.
21. DORAN CM. Hypomania handbook the challenge of mood elevation. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
22. FIEVE R. Comment bien vivre avec des troubles bipolaires, savoir soigner des bas pour tirer profit des hauts. Paris, Flammarion, 2011.
23. GARTNER JD. The hypomanic edge. New York, Simon & Schuster, 2005.
24. GARTNER JD. The hypomanic edge, the link between (a little) craziness and (a lot of) success in America. (Du Côté de l'hypomanie), Le lien entre (un peu de) folie et (beaucoup de) réussite en Amérique. New York, Simon & Schuster, 2005.
25. HANTOUCHE EG, ANGST J, LANCRONON S et al. [Feasibility of auto-evaluation in the detection of hypomania.] *Ann Méd Psychol*, 2006, 164 : 721-725.
26. HIRSCHFELD RMA, HOLTZER C, CALABRESE J et al. Validity of the mood disorder questionnaire : a general population study. *Am J Psychiatry*, 2003, 160 : 178-180.
27. JAMISON KR. Touched with fire, maniac depressive illness and the artistic temperament. New York, The Free Press, 1993.
28. JAMISON KR. Exuberance, the passion for life. New York, Alfred A. Knopf, 2004.
29. JAMISON KR. Night falls fast : understanding suicide. Gordonsville, Picador, 2012.
30. JAMISON KR. An unquiet mind, a memoir of moods and madness. Gordonsville, Picador, 1995 (trad. française : de l'exaltation à la dépression, confession d'une psychiatre maniaco-dépressive, Paris, Robert Lafont, 1997).
31. LEX C, HAUZINGER M, MEYER T. Cognitive styles in hypomanic episodes of bipolar I disorder. *Bipolar Disord*, 2011, 13 : 355-364.
32. MENDEL E. Textbook of psychiatry. A psychological study of insanity. Philadelphia, Davis, 1907.
33. MEYER T et al. The hypomania checklist (HCL-32) : its factorial structure and association to indices of impairment in German and Swedish nonclinical samples. *Compreh Psychiatry*, 2007, 48 : 79-87.
34. WHYBROW PC. American Mania, when more is not Enough. New York, WW Norton & Compagny, 2005.

CYCLOTHYMIE ET TEMPÉRAMENT

.....

R. Belzeaux et J.-M. Azorin

Le terme « cyclothymie » a été introduit à la fin du XIX^e siècle d'abord comme désignant un tableau clinique comparable à l'actuel trouble bipolaire de type I, par Hecker en 1877, puis comme une forme atténuée de ce même trouble par Kahlbaun en 1882 [12]. Il définit depuis un concept clinique hétérogène à travers l'histoire de la psychiatrie, relevant souvent de positions théoriques différentes. Il existe une opposition entre la cyclothymie définie comme une maladie psychiatrique à part entière et la cyclothymie définie comme une disposition tempéramentale ou trouble de la personnalité. Dans le premier cas, elle est considérée en général comme une forme atténuée de trouble de l'humeur bipolaire si l'on fait exception de certains auteurs tels qu'Hecker au XIX^e siècle ou K. Schneider au XX^e siècle. C'est le sens de la proposition de Kahlbaun comme celle adoptée dans le DSM-IV. À l'inverse, dans le second cas, la cyclothymie est considérée comme un facteur de vulnérabilité aux troubles de l'humeur ou même comme une expression prodromique de ces derniers. C'était la position soutenue par Kretschmer [29] dans la première moitié du XIX^e siècle, celle choisie dans le DSM-III et celle adoptée dans les recherches sur les tempéraments affectifs menées en particulier par H. Akiskal. On notera enfin que la CIM-10 ne tranche pas en définissant la cyclothymie comme un trouble de l'humeur pouvant être considéré comme un trouble de la personnalité dans certains cas [19].

Ainsi, nous proposons dans ce chapitre de suivre cette dichotomie, en débutant par la définition de la cyclothymie comme trouble psychiatrique de l'axe I tel qu'elle est définie dans le texte révisé du DSM-IV dans une première partie, puis comme tempérament dans une seconde partie. Nous introduirons alors les autres tempéraments affectifs et leur pertinence dans l'approche clinique, psychopathologique et thérapeutique des troubles de l'humeur.

TROUBLE CYCLOTHYMIQUE

Définition actuelle dans le DSM

Le DSM-IV définit la cyclothymie comme un tableau clinique caractérisé par la présence de symptômes thymiques de façon pratiquement permanente pendant une période d'au moins 2 ans chez l'adulte. Ces symptômes sont caractérisés par des épisodes hypomanes et des symptômes dépressifs ne répondant pas au critère d'épisode dépressif majeur [19]. Il définit donc un trouble de l'humeur se situant d'un point de vue nosographique entre le trouble bipolaire de type II, dans lequel la présence d'au moins un épisode dépressif majeur et d'au moins un épisode hypomaniaque est nécessaire, et le trouble bipolaire non spécifié qui regroupe les situations entre autres d'hypomanies récurrentes sans symptôme dépressif. Cette définition exclut donc les patients ayant souffert d'un épisode dépressif majeur, maniaque ou mixte dans les deux premières années d'un trouble cyclothymique, mais le DSM permet, au-delà de cette période initiale, un double diagnostic de cyclothymie associée à un trouble dépressif majeur ou un trouble bipolaire de type I ou II, en cas de survenue de tels épisodes thymiques. Par ailleurs, comme pour les troubles de l'axe I en général, cette définition exclut tout effet d'une substance pouvant expliquer les symptômes.

Ainsi définie, la cyclothymie est bien une forme atténuée de trouble bipolaire dans son expression symptomatique, suivant ainsi l'idée qu'il existe des formes atténuées de ce trouble ayant une signification clinique et un enjeu thérapeutique, formes déjà décrites par les auteurs du XIX^e et du début du XX^e siècle.

Présentation clinique et démarche diagnostique

Les patients souffrant de trouble cyclothymique peuvent consulter à l'occasion d'un fléchissement dépressif, à cause de variations trop invalidantes de leur humeur ou bien, sans doute plus rarement, dans les suites d'un épisode hypomane repéré par le patient ou son entourage. Le motif initial de la prise en charge peut être en lien avec la consommation de substance ou un autre comportement addictif, fréquemment co-morbide. Au-delà de la démarche sémiologique habituelle, l'étude du parcours biographique du patient peut faciliter le diagnostic. En effet, si les symptômes vont souvent être discrets, labiles, peu significatifs, surtout a posteriori, une biographie houleuse, des relations affectives instables, des difficultés récurrentes au travail peuvent être des indices indirects intéressants [2]. La recherche d'antécédents d'hypomanie doit être systématisée et peut s'appuyer sur l'utilisation d'outils psychométriques, décrits par ailleurs dans cet ouvrage, tels que la *check-list* de J. Angst [19]. Comme nous le verrons, le recueil des antécédents familiaux viendra souvent éclairer le contexte psychopathologique. Le diagnostic différentiel peut être difficile dans un contexte d'addiction et devant l'hypothèse d'un trouble de la personnalité *borderline*. Dans ce dernier cas, il s'agit finalement plus d'un problème nosographique que réellement clinique du fait de la co-occurrence très probable de manifestation cyclothymique et de manifestation émotionnelle ou comportementale de la personnalité *borderline*.

Épidémiologie et facteurs cliniques associés

Très peu d'études cliniques ont été publiées sur la cyclothymie comme trouble de l'humeur à ce jour. Ce phénomène a sans doute été favorisé par une définition peu consensuelle et variable du trouble, et aggravé par la difficulté d'étudier un trouble dont les manifestations cliniques restent discrètes et donc sans doute difficiles à discerner de phénomènes normaux, rendant peu sensible l'approche diagnostique. La prévalence du trouble reste donc mal connue. Elle est évaluée entre 0,4 et 1 p. 100 de la population générale [11, 19].

De façon intéressante, plusieurs études soulignent l'importance des antécédents familiaux : il semble qu'il y ait plus de trouble de l'humeur et en particulier

de troubles bipolaires chez les apparentés de patients souffrant de cyclothymie et vice et versa, et ce de façon significativement plus importante, que chez les patients souffrant de troubles psychiatriques non affectifs [11].

Par ailleurs, plusieurs études ont montré que la présence d'un trouble cyclothymique pourrait être associée à un plus grand risque de développer un trouble bipolaire, justifiant ainsi l'intérêt du double diagnostic proposé par le DSM. Cette association ne permet pas de déterminer si le trouble cyclothymique est un facteur de risque indépendant ou une phase prodromale du trouble bipolaire. Cependant, les études montrent que le lien entre cyclothymie et trouble bipolaire n'est ni nécessaire ni suffisant, puisqu'environ un tiers seulement des patients souffrant d'un trouble cyclothymique développeraient un trouble bipolaire [6]. Il semble que la cyclothymie fasse plutôt le lit de trouble bipolaire de type II, et soit associée à une plus grande fréquence de cycles rapides quand le trouble bipolaire est symptomatique [11]. Cette association est par ailleurs confirmée par quelques cas cliniques publiés dans la littérature où le trouble cyclothymique précède un trouble bipolaire qui se développe après des événements médicaux tels que le post-partum [31] ou un accident vasculaire cérébral [30].

Par ailleurs, il apparaît que le trouble cyclothymique est fréquemment associé à des troubles ou des syndromes considérés comme appartenant au spectre des troubles bipolaires, en particulier le trouble de la personnalité *borderline*, le syndrome prémenstruel et une forme sévère de trouble obsessionnel-compulsif [7, 17, 22].

Enfin, même si par définition le trouble cyclothymique exclut l'effet direct d'une substance sur la symptomatologie, l'association entre ce trouble et les troubles liés aux substances est probablement fréquente et pose des problèmes diagnostiques difficiles [1, 2].

Proposition de prise en charge

La littérature est là aussi succincte. L'intérêt des antidépresseurs n'a pas été spécifiquement étudié dans le trouble cyclothymique, mais pose les mêmes problèmes de prescription que dans les troubles bipolaires de type II.

Plusieurs études préliminaires ou *case reports* soulignent l'intérêt du lithium à dose moyenne (600 à 900 mg/j), des thymorégulateurs comme le valproate, plutôt à faible dose [3, 14, 23] ou des antipsychotiques

comme la quétiapine [11]. La prescription devra dans tous les cas être appréhendée avec prudence en s'appuyant sur une bonne alliance thérapeutique. L'effet bénéfique d'un traitement thymorégulateur devra être évalué à la lumière de l'altération provoquée potentiellement par ce dernier sur les « avantages » ou les qualités conférées au sujet « par » le trouble cyclothymique tels que la créativité ou l'originalité de son tempérament [3]. L'ensemble de ces prescriptions ne font pas l'objet d'autorisation de mise sur le marché en France dans cette indication.

Un essai randomisé a par ailleurs montré l'efficacité d'une approche psychothérapeutique inspirée des thérapies cognitivo-comportementales [16]. Un rapport de cas indique l'intérêt des méthodes de *mindfulness* dans ce type de prise en charge [35]. Plusieurs auteurs soulignent l'apport d'une approche psycho-éducative des patients et des proches comme celle proposée dans les troubles bipolaires, mais aussi dans une forme plus compréhensive au cours d'un suivi psychothérapeutique [16, 35].

Intérêt clinique en pratique quotidienne

Même si l'approche catégorielle définissant le trouble cyclothymique comme forme atténuée du trouble bipolaire reste discutable quant aux résultats peu nombreux de la recherche clinique et quant à la pertinence dans la pratique quotidienne, elle délimite un champ clinique qu'il ne faut pas pour autant négliger. Bien entendu, la question de la limite du normal et du pathologique reste au premier plan face à des situations cliniques parfois dominées par des problématiques comportementales peu spécifiques et des demandes de soins indirectes, telles que des problèmes de couple, de travail ou autres. Mais cette définition catégorielle a le mérite de guider le clinicien dans les décisions diagnostiques et thérapeutiques éventuelles, en particulier dans la possibilité d'identifier des sujets à risque de développer un trouble bipolaire (en particulier de type II et à cycles rapides), d'éviter de diagnostiquer par excès des troubles de la personnalité (en particulier ceux du groupe des personnalités émotionnellement labiles) et de peser l'indication de prescription de psychotropes (antidépresseurs ou autres).

L'approche dimensionnelle, qui va définir la cyclothymie comme un tempérament affectif, va permettre de répondre à certaines de ces limites pour asseoir aussi l'intérêt de définir des formes atténuées des troubles bipolaires.

LA CYCLOTHYMIE COMME TEMPÉRAMENT : LES TEMPÉRAME AFFECTIFS

Qu'est-ce qu'un tempérament ?

La notion de tempérament remonte à la philosophie et à la médecine de la Grèce antique. Elle est liée à la théorie hippocratique des humeurs et définit les manifestations dynamiques de l'équilibre des humeurs en lien avec les saisons, l'environnement et le terrain, à la fois prédisposant et prodromique d'une affection secondaire à un déséquilibre caractérisé d'une humeur. Le tempérament est le déterminant des manifestations comportementales et émotionnelles innées, endogènes et/ou biologiques de la personne, opposé en cela au caractère, définissant les comportements et les réactions émotionnelles acquises, sensibles au développement et à l'éducation [4].

L'histoire de la psychiatrie est traversée depuis le XIX^e siècle par cette notion qui a eu une importance variable selon les auteurs et les contextes théoriques. E. Kraepelin en fait mention sur la fin de sa carrière, sans s'attacher précisément à la notion de tempérament, et décrit quatre dispositions personnelles à la maladie maniaco-dépressive, lesquelles définissent des caractéristiques pré morbides et des états fondamentaux de la maladie maniaco-dépressive [19]. Quelques années plus tard, c'est la biotypologie d'E. Kretschmer qui va réhabiliter la notion ancienne de tempérament en faisant le lien entre biotype, tempérament et les psychoses endogènes, tout en soulignant que ce lien n'est ni nécessaire ni suffisant [29].

L'étude des tempéraments permet de se dégager d'une approche des troubles de la personnalité chez les patients souffrant de troubles de l'humeur trop restrictive, décevante et souvent stigmatisant les patients [4, 5]. Elle offre une approche de nature plutôt dimensionnelle qui postule un triple continuum : entre le normal et le pathologique d'une part, entre les manifestations liées à un état thymique donné et des traits permanents chez un individu ensuite, puis finalement entre les troubles bipolaires et les troubles dépressifs récurrents.

Tempéraments et continuum du normal au pathologique

L'existence de tempéraments affectifs, plus ou moins prononcés, chez les sujets sains, les sujets à risque de trouble de l'humeur et les patients avant comme après le début des troubles, offre la possibilité

TABLEAU 9-I. – Description synthétique des cinq tempéraments affectifs.

Tempérament	Clinique
Hyperthymique	Sujet exubérant, égréaire, petit dormeur, bavard, enjoué, expansif
Dépressif	Sujet sensible, manquant d'énergie, dévoué, faisant passer l'intérêt des autres avant le sien, ayant tendance à voir uniquement la part négative des choses, n'aimant pas les changements
Cyclothymique	Sujet dont l'humeur est instable, connaissant des variations de l'énergie comme des capacités motrices et intellectuelles
Anxieux	Sujet craintif, ayant souvent peur d'apprendre une mauvaise nouvelle ou qu'un malheur arrive à ses proches
Irritable	Sujet pouvant être explosif sans raison apparente, se disputant facilement, bagarreur et impulsif, ayant des ivresses pathologiques

d'étudier de façon dynamique le processus évolutif conduisant aux troubles bipolaires, de la vulnérabilité familiale à la vulnérabilité individuelle.

En effet, les tempéraments peuvent être définis comme des endophénotypes ou des marqueurs de vulnérabilité chez les patients et chez les apparentés. Plusieurs études ont pu montrer que certains tempéraments étaient plus fréquents ou plus marqués chez les apparentés de patients souffrant de trouble bipolaires, en particulier les tempéraments cyclothymique et hyperthymique [13, 27].

Des études ont montré que la présence d'un tempérament affectif était prédictive du développement ultérieur ou du diagnostic de trouble bipolaire en présence d'un épisode dépressif majeur chez l'enfant ou l'adolescent [28] et chez l'adulte [21].

Il semble enfin que les tempéraments affectifs ne soient pas uniquement associés au « drame de la folie », justifiant ainsi l'idée d'un continuum, mais qu'ils soient aussi associés à certains avantages psychosociaux, expliquant leur persistance au cours de l'évolution et permettant de proposer une hypothèse à propos de l'association entre génie et trouble de l'humeur. Ainsi, le tempérament hyperthymique pourrait être associé à l'esprit d'entreprise et à la capacité à diriger, le tempérament cyclothymique à la créativité et au romantisme, alors que le tempérament dépressif serait associé à l'attachement à l'ordre et au rôle, rappelant ainsi le *typus melancholicus* décrit par la psychiatrie phénoménologique [5, 18] (Tableau 9-I).

Tempéraments et continuum entre trait et état

Au départ, c'est bien entendu un problème clinique autant que méthodologique. Il est difficile de savoir comment évaluer le tempérament ou la personnalité d'un patient en proie à une incurabilité dépressive ou à une fuite des idées maniaques, comment différencier l'effet d'une dépression sur la personnalité des symptômes résiduels et de la personnalité prémorbide. L'obstacle a largement été discuté dans la littérature et décrit comme une limite des études rétrospectives, même chez le patient euthymique [4, 19]. Mais, au-delà de cette réalité qui pourrait apparaître insurmontable, la proposition d'inscrire les tempéraments comme le pont dynamique entre les épisodes thymiques francs et la personne permet de dépasser cette frontière en renouant avec la tradition antique du concept [5].

Les études cliniques des dernières années montrent comment les tempéraments sont associés au cours évolutif des troubles de l'humeur : le tempérament cyclothymique est associé à un début des troubles par un épisode mixte [8]. Il est plus prononcé chez les patients ayant souffert d'une manie dysphorique que chez les patients ayant souffert d'une manie pure. Le tempérament cyclothymique est également associé à une absence d'intervalle libre [8] et à une fréquence accrue de cycles rapides. Il semble également associé à un risque suicidaire accru [9, 10]. Ainsi peut-on faire l'hypothèse que la présence d'un tempérament cyclothymique, plus qu'un facteur modulateur extrinsèque au trouble, signe une instabilité thymique qui se manifeste avant, pendant et entre les épisodes thymiques et module l'expression et les risques associés à celui-ci.

Par ailleurs, d'autres études démontrent comment la présence d'un tempérament cyclothymique peut « expliquer » au moins en partie la présence d'un diagnostic de trouble de la personnalité *borderline* chez un patient souffrant d'un épisode dépressif majeur [33]. En effet, le tempérament cyclothymique pourrait exposer à certaines manifestations que cristallise la définition de ce trouble de la personnalité telles que la labilité thymique, l'hostilité ou l'alternance d'investissement affectif intense suivi de dévalorisation, qui ne seraient au final que les manifestations les plus visibles ou les plus préjudiciables de la cyclothymie pour le patient. Sans réduire le trouble de la personnalité *borderline* à un trouble bipolaire à cycles ultrarapides, ces données

permettent de discuter les points communs entre ces troubles et d'enrichir le débat clinique.

Clinique et psychométrie des tempéraments affectifs

L'évaluation clinique peut être facilitée par une auto-évaluation simple à l'aide d'un autoquestionnaire validé en français, le TEMPS-A, qui évalue avec une échelle à 39 items les cinq tempéraments affectifs [32]. Bien entendu, la recherche lors d'un entretien de traits tempéramentaux ou l'utilisation d'outils psychométriques sont conditionnées par une prise en compte de l'état thymique du sujet et il est recommandé de faire cette évaluation dans une période d'euthymie suffisante, bien qu'il existe des données justifiant d'une bonne stabilité des tempéraments affectifs dans des études longitudinales [20, 25].

Tempéraments et substrat biologique

La description des tempéraments est aussi une opportunité pour la recherche étiopathogénique dans les troubles de l'humeur. La recherche biologique sur les tempéraments est d'autant plus légitime que ceux-ci contiennent dans leur définition la notion même de leur substrat biologique et génétique. Ils peuvent correspondre à la notion d'endophénotype clinique des troubles de l'humeur. En effet, les tempéraments sont héréditaires, stables dans le temps et indépendants de l'état, facilement évaluables, présents chez les apparentés sains et représentent un facteur explicatif plausible. La définition des tempéraments comme un trait quantitatif, correspondant à un score pour chacun des tempéraments, permet également de définir des populations d'étude qui pourraient être plus homogènes d'un point de vue génétique et donc améliorer la puissance des études à la recherche de gènes de susceptibilité.

Si les premières études, pas toujours répliquées, peuvent paraître décevantes [15, 24, 26], une étude publiée en 2012 a démontré la pertinence de cette approche en décrivant plusieurs polymorphismes associés à différents tempéraments chez des patients souffrant de trouble bipolaire dans une large étude de méthodologie pangénomique, c'est-à-dire étudiant un grand nombre de variants à travers le génome [20]. Le sens de ces associations reste à explorer, en particulier dans des études familiales pour valider la transmission du polymorphisme avec le trait tempéramental

et enfin dans les fonctions possibles de ces polymorphismes et de ces gènes.

Au-delà de la recherche génétique, définissant les tempéraments comme des endophénotypes des troubles bipolaires, des auteurs se sont intéressés également aux interactions entre anomalie en imagerie cérébrale structurale ou fonctionnelle et tempéraments chez des sujets à haut risque de trouble bipolaire. Si ces résultats doivent être répliqués, ils soulignent l'apport de ces notions cliniques dans la recherche de marqueurs de vulnérabilité [34, 36].

Tempéraments, nosographie et prise en charge : le continuum entre troubles bipolaires et trouble dépressif récurrent

La description des tempéraments a permis de définir le « spectre bipolaire » et de proposer des formes de troubles bipolaires dits « atténués » pour des patients souffrant d'épisodes dépressifs récurrents associés à un tempérament affectif prédominant. Ainsi, la présence d'un trouble dépressif majeur récurrent avec un tempérament cyclothymique pourrait définir un trouble bipolaire de type 2 ½, et la présence d'un trouble dépressif majeur récurrent avec un tempérament hyperthymique pourrait définir un trouble bipolaire de type 4 [1].

Au-delà de l'innovation nosographique, cette proposition prend tout son sens dans l'étude des antécédents familiaux, montrant une appartenance à la vulnérabilité bipolaire des familles de ces patients et à la pertinence probable de l'utilisation des thymorégulateurs chez ces patients pourtant a priori souffrant de trouble dépressif récurrent. Sans réduire toute pathologie de l'humeur au trouble bipolaire, la définition de ce spectre bipolaire réhabilite plutôt la notion de continuum entre la bipolarité et le trouble dépressif récurrent et encourage le clinicien à une approche diachronique du trouble de l'humeur chez les patients de façon à lui proposer la meilleure prise en charge possible. Elle permet finalement de clôturer au moins partiellement les débats nosographiques difficiles du statut des hypomanies ou manies induites en particulier par les antidépresseurs, des dépressions brèves récurrentes et de certains troubles de la personnalité associés à la dépression.

CONCLUSION

La question de la cyclothymie et des tempéraments affectifs souligne l'importance des débats nosographiques à venir. La venue du DSM-5 ne sera pas l'occasion d'une clarification, et les données discutées et les modifications proposées restent finalement modestes dans ce champ pour l'instant. Cependant, l'histoire du concept nous rappelle aussi que, à vouloir en faire une nouvelle catégorie, nous risquons de perdre l'essence du concept de tempérament. On ne peut exclure que la cyclothymie comme trouble psychiatrique garde bien du mal à représenter une réalité clinique quotidienne, restant, comme le soulignent plusieurs auteurs, une notion clinique instable, à l'image de ce qu'elle voudrait décrire.

RÉFÉRENCES

- AKISKAL HS, PINTO O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am*, 1999, 22 : 517-534.
- AKISKAL HS, AKISKAL K. Cyclothymic, hyperthymic and depressive temperaments as subaffective variants of mood disorders. *In* : A Tasman. American Psychiatric Association Review. Washington, American Psychiatric Press, 1992 : 43-62.
- AKISKAL HS, MALLYA G. Criteria for the "soft" bipolar spectrum : treatment implications. *Psychopharmacol Bull*, 1987, 23 : 68-73.
- AKISKAL HS, HIRSCHFELD RMA, YEREVANIAN BI. The relationship of personality to affective disorders : a critical review. *Arch Gen Psychiatry*, 1983, 40 : 801-810.
- AKISKAL KK, AKISKAL HS. The theoretical underpinnings of affective temperaments : implications for evolutionary foundations of bipolar disorder and human nature. *J Affect Disord*, 2005, 85 : 231-239.
- ALLOY LB, UROŠEVIĆ S, ABRAMSON LY, JAGER-HYMAN S et al. Progression along the bipolar spectrum : a longitudinal study of predictors of conversion from bipolar spectrum conditions to bipolar I and II disorders. *J Abnorm Psychol*, 2012, 121 : 16-27.
- ALNAES R, TORGENSEN S. Characteristics of patients with major depression in combination with dysthymic or cyclothymic disorders. Childhood and precipitating events. *Acta Psychiatr Scand*, 1989, 79 : 11-18.
- AZORIN JM, KALADJIAN A, ADIDA M, FAKRA E et al. Correlates of first-episode polarity in a French cohort of 1089 bipolar I disorder patients : role of temperaments and triggering events. *J Affect Disord*, 2011, 129 : 39-46.
- AZORIN JM, KALADJIAN A, BESNIER N, ADIDA M et al. Suicidal behaviour in a French cohort of major depressive patients : characteristics of attempters and nonattempters. *J Affect Disord*, 2010, 123 : 87-94.
- AZORIN JM, KALADJIAN A, ADIDA M, HANTOUCHE E et al. Risk factors associated with lifetime suicide attempts in bipolar I patients : findings from a French National Cohort. *Compr Psychiatry*, 2009, 50 : 115-120.
- BALDESSARINI RJ, VÁZQUEZ G, TONDO L. Treatment of cyclothymic disorder : commentary. *Psychother Psychosom*, 2011, 80 : 131-135.
- BRIEGER P, MARNEROS A. Dysthymia and cyclothymia : historical origins and contemporary development. *J Affect Disord*, 1997, 45 : 117-126.
- CHIARONI P, HANTOUCHE EG, GOVERNET J, AZORIN JM et al. The cyclothymic temperament in healthy controls and familiarly at risk individuals for mood disorder : endophenotype for genetic studies ? *J Affect Disord*, 2005, 85 : 135-145.
- DELITTO JA. The effect of valproate on bipolar spectrum temperamental disorders. *J Clin Psychiatry*, 1993, 54 : 300-304.
- EVANS LM, AKISKAL HS, GREENWOOD TA, NIEVERGELT CM et al. Suggestive linkage of a chromosomal locus on 18p11 to cyclothymic temperament in bipolar disorder families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2008, 147 : 326-332.
- FAVA GA, RAFANELLI C, TOMBA E, GUIDI J et al. The sequential combination of cognitive behavioral treatment and well-being therapy in cyclothymic disorder. *Psychother Psychosom*, 2011, 80 : 136-143.
- FORNARO M, PERUGI G. The impact of premenstrual dysphoric disorder among 92 bipolar patients. *Eur Psychiatry*, 2010, 25 : 450-454.
- GONDA X, VÁZQUEZ GH, AKISKAL KK, AKISKAL HS. From putative genes to temperament and culture : cultural characteristics of the distribution of dominant affective temperaments in national studies. *J Affect Disord*, 2011, 131 : 45-51.
- GOODWIN FK, JAMISON KF. Manic-depressive illness. New York, Oxford University Press, 1990.
- GREENWOOD TA, AKISKAL HS, AKISKAL KK. Genome-wide association study of temperament in bipolar disorder reveals significant associations with three novel loci. *Bipolar genome study*, Kelsoe JR. *Biol Psychiatry*, 2012, 72 : 303-310.
- HANTOUCHE EG, AKISKAL HS. Toward a definition of a cyclothymic behavioral endophenotype : which traits tap the familial diathesis for bipolar II disorder ? *J Affect Disord*, 2006, 96 : 233-237. *Erratum in* : *J Affect Disord*, 2008, 105 : 315.
- HANTOUCHE EG, ANGST J, DEMONFAUCON C, PERUGI G et al. Cyclothymic OCD : a distinct form ? *J Affect Disord*, 2003, 75 : 1-10.
- JACOBSEN FM. Low-dose valproate : a new treatment for cyclothymia, mild rapid cycling disorders, and premenstrual syndrome. *J Clin Psychiatry*, 1993, 54 : 229-234.
- KANG JI, NAMKOONG K, KIM SJ. The association of 5-HTTLPR and DRD4 VNTR polymorphisms with affective temperamental traits in healthy volunteers. *J Affect Disord*, 2008, 109 : 157-163.
- KAWAMURA Y, AKIYAMA T, SHIMADA T, MINATO T et al. Six-year stability of affective temperaments as measured by TEMPS-A. *Psychopathology*, 2010, 43 : 240-247.

26. KAWAMURA Y, LIU X, AKIYAMA T, SHIMADA T et al. The association between oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphisms and affective temperaments, as measured by TEMPS-A. *J Affect Disord*, 2010, *127* : 31-37.
27. KESEBIR S, VAHIP S, AKDENİZ F, YÜNCÜ Z et al. Affective temperaments as measured by TEMPS-A in patients with bipolar I disorder and their first-degree relatives : a controlled study. *J Affect Disord*, 2005, *85* : 127-133.
28. KOCHMAN FJ, HANTOUCHE EG, FERRARI P, LANCRENON S et al. Cyclothymic temperament as a prospective predictor of bipolarity and suicidality in children and adolescents with major depressive disorder. *J Affect Disord*, 2005, *85* : 181-189.
29. KRETSCHMER E. *Physique and character*. London, Kegan Paul, 1936.
30. KUMAR S, JACOBSON RR, SATHANANTHAN K. Seasonal cyclothymia to seasonal bipolar affective disorder : a double switch after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997, *63* : 796-797.
31. LAKE CR, REID A, MARTIN C, CHERNOW B. Cyclothymic disorder and bromocriptine : predisposing factors for postpartum mania ? *Can J Psychiatry*, 1987, *32* : 693-694.
32. MORVAN Y, TIBAOUİ F, BOURDEL MC et al. Confirmation of the factorial structure of temperamental autoquestionnaire TEMPS-A in non-clinical young adults and relation to current state of anxiety, depression and to schizotypal traits. *J Affect Disord*, 2011, *131* : 37-44.
33. PERUGI G, FORNARO M, AKISKAL HS. Are atypical depression, borderline personality disorder and bipolar II disorder overlapping manifestations of a common cyclothymic diathesis ? *World Psychiatry*, 2011, *10* : 45-51.
34. SPROOTEN E, SUSSMANN JE, CLUGSTON A, PEEL A et al. White matter integrity in individuals at high genetic risk of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 2011, *70* : 350-356.
35. TOTTERDELL P, KELLETT S, MANSELL W. Cognitive behavioural therapy for cyclothymia : cognitive regulatory control as a mediator of mood change. *Behav Cogn Psychother*, 2012, *22* : 1-13.
36. WHALLEY HC, SUSSMANN JE, CHAKIROVA G et al. Neural basis of familial risk and temperamental variation in individuals at high risk of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 2011, *70* : 343-349.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

.....

TROUBLES UNIPOLAIRES

.....

M. Goudemand

La compréhension de la notion contemporaine de dépression et trouble unipolaire est éclairée par l'histoire des idées qui ont prévalu au fil des siècles précédents sur les notions générales de maladies, de classifications et sur les notions particulières de mélancolie, de dépression et de troubles de l'humeur. À l'époque antique, seules existaient des maladies somatiques et une nosographie fondée sur des observations cliniques non systématisées ; se distinguaient quatre maladies qui apparaissent comme fondatrices d'une psychiatrie détachée de la médecine somatique, deux dites « folies aiguës avec fièvre » : la « phrénitis, frenitis » ou état d'excitation et la « léthargie » ou état d'abattement, et deux autres en opposition dites « folies chroniques sans fièvre » : la « manie » avec excitation et la « mélancolie » avec abattement. Les deux premières ne sont plus de nos jours considérées comme des maladies psychiatriques car elles correspondent plus à des états toxi-infectieux accompagnés de troubles de la conscience, principalement état confusionnel avec ou sans délire onirique. En revanche, pour les deux autres, il s'agit de troubles psychiatriques authentiques, les troubles de l'humeur. Les termes dénommatifs sont toujours actuels. Il est intéressant de relever que nos ancêtres gréco-romains avaient déjà relevé les liens entre ces deux états, manie et mélancolie, l'un précédant ou suivant l'autre [35].

C'est au XVIII^e siècle que, inspirés par les travaux sur la taxinomie et la nomenclature des espèces du naturaliste suédois Carl von Linné, les auteurs dont le Français Philippe Pinel proposent des classifications et nomenclatures spécifiques des maladies psychiatriques. Le XIX^e siècle voit s'enrichir la nomenclature nosologique des maladies mentales avec, pour les troubles périodiques de l'humeur, la « folie circulaire » de Jean-Pierre Falret et la « folie à double forme » de Jules Baillarger. Ces auteurs, rivaux et concurrents, ont eu le mérite de proposer tous deux

en même temps une approche moderne de la nosologie psychiatrique ; une maladie mentale est susceptible d'être définie par ses modalités évolutives, en l'occurrence deux états pathologiques distincts se succèdent dans le temps [43]. C'est Kraepelin dans les huit éditions de son *Traité de psychiatrie* qui verront le jour entre 1883 et 1915 qui consolide et achève cette vision d'une nosographie psychiatrique fondée sur les notions d'évolution et d'état terminal en proposant à partir de 1899 que la maladie mentale soit démembrée en deux entités distinctes, la « démence précoce » et la « folie maniaco-dépressive » [56]. Cette approche dichotomique catégorielle n'est pas exempte de critiques, émises dès la parution de la 6^e édition en 1899 par des auteurs qui lui reprochent de méconnaître dans ce système dichotomique les états intermédiaires, les formes de transition et les formes frontières. Néanmoins, même si une approche nosographique multidimensionnelle est actuellement privilégiée, transversale reposant sur des arguments tirés notamment de la génétique visant à spécifier des entités diagnostiques, pour autant la validité et la fiabilité du système diagnostique dichotomique d'inspiration kraepelinienne n'est pas globalement remise en cause, notamment en raison de sa « simplicité » [63]. Bien que la nosographie kraepelinienne ne reconnaisse pas le concept d'humeur et a fortiori la notion de maladie de l'humeur, la « folie maniaco-dépressive y étant considérée comme un trouble global de la vie psychique, celle-ci admet deux sous-groupes pour la folie maniaco-dépressive, l'un spécifié par une évolution avec des tableaux dépressifs récurrents, l'autre avec une alternance d'accès maniaques et d'accès dépressifs. Emil Kraepelin décrivait même dix-huit types évolutifs pour la « folie maniaco-dépressive », parmi lesquels peuvent être reconnus les « troubles unipolaires » et les « troubles bipolaires » appartenant à la nosographie contemporaine, cependant il ne les

considérerait pas comme des « maladies » sous-tendues par des processus différents [28].

Les diagnostics en psychiatrie, en particulier des troubles de l'humeur, reposent sur le principe des classifications fondées sur des critères cliniques, symptomatiques et évolutifs. Cette démarche descriptive, fondée sur des définitions syndromiques à partir de critères objectivement observables, est avant tout épidémiologique et expérimentale. Elle vise à assurer une « fidélité inter-juge » parmi les psychiatres de manière à ce que tous les praticiens arrivent au même diagnostic face au même patient [25]. Le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3^e révision (DSM-III) paru en 1980 [4] a introduit cette approche critériologique diagnostique, confortée depuis par les versions ultérieures (DSM-III-R, DSM-IV, DSM-IV-TR) et la nouvelle version (DSM-5). La Classification internationale des maladies, 10^e révision (CIM-10), élaborée par l'OMS reprend l'esprit du DSM. Dans ces classifications internationales, les états dépressifs de l'humeur sont distingués d'une part en *épisodes thymiques* dont le syndrome essentiel est l'*état dépressif majeur* (ou caractérisé) (EDM) considéré comme un diagnostic prérequis nécessaire aux entités diagnostiques des états dépressifs et d'autre part en *troubles dépressifs* spécifiés par les modalités évolutives avec le *trouble dépressif majeur* (épisode unique ou récurrent) ou *dépression unipolaire* et le *trouble dysthymique* (dépression chronique) [5]. Selon la survenue dans l'évolution d'épisodes maniaques ou hypomaniaques, le diagnostic de *troubles bipolaires* est porté, avec deux entités distinctes, le *trouble bipolaire I* (manie ou état mixte avec des antécédents d'état dépressif majeur) et le *trouble bipolaire II* (états dépressifs majeurs avec épisodes hypomaniaques) (*in* [17]).

Considérant cette différenciation entre troubles unipolaires (dépressions récurrentes) et troubles bipolaires (maniaco-dépressifs) et aussi la nécessité de repérer très tôt le trouble bipolaire étant donné le pronostic trop souvent délétère de cet état pour le sujet [30], deux questions essentielles se posent : distinguer explicitement les dépressions bipolaires des dépressions unipolaires et repérer les pseudo-dépressions unipolaires grâce à des indices de bipolarité [40]. Ainsi faudrait-il considérer que les dépressions unipolaires se caractérisent par défaut au regard des dépressions bipolaires ?

En ce qui concerne l'épidémiologie, dans les études internationales, la prévalence vie entière des troubles unipolaires (EDM et dysthymie) atteint un taux médian de 9 p. 100, avec des disparités d'un pays à l'autre. En France, les taux sont plus élevés avec, pour

l'EDM et la dysthymie, 14 p. 100 pour la prévalence à un an et 24 p. 100 pour la prévalence vie entière. Le trouble dépressif récurrent a une prévalence vie entière de 5,6 p. 100 [72]. L'âge de début est relativement tardif, 28,1 ans dans l'étude française ECLAIR [27]. Quant à la différence selon le sexe, le classique déséquilibre en défaveur des femmes, deux fois plus de dépression que chez les hommes, se vérifie dans la plupart des études, excepté pour les femmes entre 18 et 34 ans qui sont à parité avec les hommes du même âge [50].

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES ET NOSOGRAPHIQUES DES DÉPRESSIONS ET DES TROUBLES UNIPOLAIRES

Dans les classifications actuelles internationales, DSM et CIM-10 de type critériologique, les entités diagnostiques et nosographiques sont définies par des critères symptomatiques – souvent hiérarchisés, d'inclusion et d'exclusion –, par des critères évolutifs et par des critères d'exclusion, par l'absence d'un autre trouble mental associé et d'une étiologie somatique comme affection médicale générale ou prise de substance. L'objectif est d'isoler, au sein des troubles thymiques, des typologies de sujets, définies par des caractéristiques cliniques, mais aussi évolutives, biographiques et tempéramentales [43].

DSM-IV-TR [5]

Épisode dépressif majeur

Entité principale au sein des *épisodes thymiques* et nécessaire aux diagnostics de *troubles dépressifs* et de *troubles bipolaires*, l'EDM est défini dans le DSM-IV-TR [5] par des critères symptomatiques au nombre d'au moins 5 parmi une liste de 9 dont l'un doit nécessairement être soit l'humeur dépressive, soit la perte d'intérêt. Les autres critères sont, conformément au principe conceptuel du DSM, des critères d'inclusion et d'exclusion (Tableau 10-I). Ensuite d'autres spécifications sont à apporter, l'*intensité* en fonction du retentissement social, professionnel, relationnel, soit *légère, moyenne, sévère* – avec ou sans *caractéristiques psychotiques* (hallucinations, idées délirantes congruentes ou non à l'humeur), ensuite la *rémission* soit *partielle* (période au cours de laquelle le sujet ne remplit plus les critères complets mais continue des présenter des symptômes d'un épisode dépressif

TABLEAU 10-I. – Critères diagnostiques d'un épisode dépressif majeur selon le DSM-IV-TR [5].

- A. Au moins cinq des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins l'un des symptômes est soit : (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir
1. Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (par exemple, se sent triste ou vide) ou observée par les autres (par exemple pleure). *N.B.* : éventuellement irritabilité chez l'enfant et l'adolescent
 2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres)
 3. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (par exemple, modification du poids corporel en un mois excédant 5 p. 100), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. *N.B.* : chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue
 4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours
 5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur)
 6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours
 7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante), presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade)
 8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres)
 9. Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider
- B. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte
- C. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants
- D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (par exemple, une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale (par exemple, hypothyroïdie)
- E. Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un deuil, c'est-à-dire après la mort d'un être cher, les symptômes persistent pendant plus de deux mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides, de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur

majeur), soit *complète* (période d'au moins 2 mois avec une absence totale de symptômes), enfin celles décrivant les caractéristiques de l'épisode actuel, ou le plus récent (chronique avec caractéristiques catatoniques, mélancoliques, atypiques – c'est-à-dire non conformes à celles habituelles –, avec début lors du post-partum).

Trouble dépressif majeur

Le trouble dépressif majeur ou dépression unipolaire au sein de la catégorie *troubles dépressifs* est spécifié par l'existence d'un EDM, lequel est soit isolé, soit récurrent. Les mêmes spécifications concernant la forme clinique et les caractéristiques de l'épisode actuel sont à apporter, auxquelles s'ajoutent celles ayant trait à la rémission, partielle ou complète (Tableaux 10-II et 10-III).

Trouble dysthymique

En l'état le trouble dysthymique, tel qu'il est défini dans le DSM-IV-TR après avoir été introduit dans le DSM-III [4], est un trouble dépressif ne répondant pas aux critères du trouble dépressif majeur et d'évolution au long cours (depuis au moins 2 ans), possiblement fluctuante, mais les périodes au cours desquelles le sujet est normothymique ne dépassent pas la durée de 2 mois. La présence d'antécédents d'accès maniaque ou hypomaniaque, d'accès mixte exclut le diagnostic de dysthymie. La dysthymie n'est pas une modalité évolutive de l'épisode dépressif majeur, puisque le DSM exige une période de rémission complète après l'épisode avant le début de celle-ci (Tableau 10-IV).

CIM-10 [61]

La classification élaborée par l'OMS dont la révision la plus récente, la 10^e parue en 1993, est très proche du DSM-IV-TR. Les troubles dépressifs qui apparaissent dans la catégorie dite des *troubles de l'humeur (affectifs)* sont distingués en trois catégories : *épisode dépressif*, *trouble dépressif récurrent* et *troubles de l'humeur persistants* (dont la *dysthymie*). Une dernière catégorie, *autres troubles de l'humeur* comporte le *trouble dépressif récurrent bref*. Nous ne considérerons ci-dessous que les singularités de classification propres à la CIM-10.

TABLEAU 10-II. – Critères diagnostiques du trouble dépressif majeur, épisode isolé selon le DSM-IV-TR [5].

Présence d'un épisode dépressif majeur

1. L'épisode dépressif majeur n'est pas mieux expliqué par un trouble schizo-affectif et n'est pas surajouté à une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou un trouble psychotique non spécifié
2. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque, d'épisode mixte ou d'épisode hypomaniaque

Si tous les critères sont actuellement remplis pour un épisode dépressif majeur, *spécifier* son statut clinique actuel et/ou ses caractéristiques :

- Léger, moyen, sévère sans caractéristiques psychotiques,
- sévère avec caractéristiques psychotiques
- Chronique
- Avec caractéristiques catatoniques
- Avec caractéristiques mélancoliques
- Avec caractéristiques atypiques
- Avec début lors du post-partum

Si tous les critères ne sont pas actuellement remplis pour un épisode dépressif majeur, *spécifier* le statut clinique du trouble dépressif majeur actuel ou les caractéristiques de l'épisode le plus récent :

- En rémission partielle/en rémission complète
- Chronique
- Avec caractéristiques catatoniques
- Avec caractéristiques mélancoliques
- Avec caractéristiques atypiques
- Avec début lors du post-partum

Épisode dépressif

Les critères diagnostiques (symptômes, durée, etc.) sont identiques à ceux de l'EDM du DSM, hormis le fait qu'ils sont au nombre de 10 dans la CIM au lieu de 9 dans le DSM, avec trois critères de rang A (abaissement de l'humeur, diminution de l'intérêt et du plaisir et une réduction de l'énergie) contre deux dans le DSM (humeur dépressive, perte d'intérêt ou de plaisir). L'intensité de l'épisode est appréciée selon le nombre de symptômes présents et leur qualification :

– *léger* : au moins deux symptômes sur les trois de rang A, *moyen* au moins deux symptômes sur les trois de rang A, plus trois (de préférence quatre) autres symptômes dépressifs :

– *sévère sans symptômes psychotiques* : les trois symptômes de rang A associés à au moins quatre (de préférence cinq) autres symptômes dépressifs ;

– *sévère avec symptômes psychotiques* : critères de l'épisode dépressif sévère mais avec idées délirantes, hallucinations ou stupeur dépressive.

TABLEAU 10-III. – Critères diagnostiques du trouble dépressif majeur, récurrent selon le DSM-IV-TR [5].

Présence d'au moins deux épisodes dépressifs majeurs

1. Les épisodes dépressifs majeurs ne sont pas mieux expliqués par un trouble schizo-affectif et ne sont pas surajoutés à une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou un trouble psychotique non spécifié
2. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque, d'épisode mixte ou d'épisode hypomaniaque

Si tous les critères sont actuellement remplis pour un épisode dépressif majeur, *spécifier* son statut clinique actuel et/ou ses caractéristiques :

- Léger, moyen, sévère sans caractéristiques psychotiques,
- sévère avec caractéristiques psychotiques
- Chronique
- Avec caractéristiques catatoniques
- Avec caractéristiques mélancoliques
- Avec caractéristiques atypiques
- Avec début lors du post-partum

Si tous les critères ne sont pas actuellement remplis pour un épisode dépressif majeur, *spécifier* le statut clinique du trouble dépressif majeur actuel ou les caractéristiques de l'épisode le plus récent :

- En rémission partielle/en rémission complète
- Chronique
- Avec caractéristiques catatoniques
- Avec caractéristiques mélancoliques
- Avec caractéristiques atypiques
- Avec début lors du post-partum

Spécifier :

- Spécification de l'évolution longitudinale (avec ou sans guérison intercurrente)
- Avec caractère saisonnier

La mélancolie apparaît dans l'épisode dépressif sévère. Par ailleurs, la CIM caractérise l'épisode dépressif selon la présence et l'absence de *symptômes somatiques*. L'acception est relativement extensive : symptômes certes somatiques (anorexie, perte de poids, perte du désir sexuel, insomnie), mais aussi diminution de l'intérêt, manque de réactivité émotionnelle ralentissement et agitation. Ces symptômes somatiques sont considérés comme toujours présents dans l'épisode dépressif sévère.

Trouble dépressif récurrent

Les critères du trouble caractérisé par des épisodes dépressifs de survenue répétée sont en tous points identiques à ceux du DSM.

La CIM considère parmi les *autres troubles de l'humeur* une entité particulière le *trouble dépressif*

TABLEAU 10-IV. – Critères diagnostiques du trouble dysthymique selon le DSM-IV-TR [5].

-
- A. Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, plus d'un jour sur deux pendant au moins deux ans, signalée par le sujet ou observée par les autres. *N.B.* : chez les enfants et les adolescents, l'humeur peut être irritable et la durée doit être d'au moins un an
- B. Quand le sujet est déprimé, il présente au moins deux des symptômes suivants :
1. Perte d'appétit ou hyperphagie
 2. Insomnie ou hypersomnie
 3. Baisse d'énergie ou fatigue
 4. Faible estime de soi
 5. Difficultés de concentration ou difficultés à prendre des décisions
 6. Sentiments de perte d'espoir
- C. Au cours de la période de deux ans (un an pour les adolescents) de perturbation thymique, le sujet n'a jamais eu de périodes de plus de deux mois consécutifs sans présenter les symptômes des critères A et B
- D. Au cours des deux premières années (de la première année pour les enfants et adolescents) de la perturbation thymique, aucun épisode dépressif majeur n'a été présent, c'est-à-dire que la perturbation thymique n'est pas mieux expliquée par un trouble dépressif majeur chronique ou par un trouble dépressif majeur en rémission partielle
- E. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque, mixte ou hypomaniaque et les critères du trouble cyclothymique n'ont jamais été réunis
- F. La perturbation thymique ne survient pas uniquement au cours de l'évolution d'un trouble psychotique chronique tel une schizophrénie ou un trouble délirant
- G. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (par exemple, une drogue donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale (par exemple hypothyroïdie)
- H. Les symptômes entraînent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants
-

Spécifier si :

- Début précoce : si survenue avant l'âge de 21 ans
 Début tardif : si survenue à l'âge de 21 ans ou après
-

Spécifier (pour les deux années les plus récentes du trouble dysthymique) :

Avec caractéristiques atypiques

récurrent bref caractérisé par des épisodes dépressifs récurrents de courte durée (typiquement 2 à 3 jours mais moins de 2 semaines). Entre les épisodes,

le sujet est guéri, asymptomatique. Sa réalité est controversée, en particulier en regard du trouble bipolaire II, mais néanmoins affirmée par nombre d'auteurs [51, 67].

Dysthymie

La dépression chronique de l'humeur répond à des critères strictement identiques à ceux qui définissent dans le DSM la même entité. Mais dans la CIM, la dysthymie peut être une modalité évolutive de l'épisode dépressif, quelle que soit son intensité.

DSM-5 [6]

La cinquième révision du DSM (DSM-5) a paru aux États-Unis en mai 2013. Il n'y a pas de rupture avec les quatre précédentes révisions pour ce qui concerne le maintien d'une nosographie empirique fondée sur une classification catégorielle, se rapprochant du modèle médical classique et familier aux cliniciens, hormis le fait que la classification multi-axiale est abandonnée. Et à ce principe de classification catégorielle est ajoutée, ce qui est nouveau, une approche dimensionnelle. Celle-ci consiste à évaluer, avec des échelles appropriées, la gravité des dimensions comme les intentions suicidaires ou l'angoisse chez les sujets présentant, par exemple, un trouble référencé dans la catégorie des troubles de l'humeur. Cette approche dimensionnelle n'est pas exempte de critiques portant en particulier sur la validité psychométrique des mesures [26]. Il s'agit aussi d'évaluer, à partir d'informations directement recueillies auprès des patients, la gravité des symptômes et des difficultés, constitutifs des troubles, ainsi par exemple, pour l'état dépressif majeur, « le manque d'intérêt ou de plaisir pour les activités ». La combinaison de ces difficultés permet d'identifier les dimensions les plus perturbées comme l'humeur dépressive, l'anxiété, les troubles du sommeil [43]. Un modèle dimensionnel exclusif, qui serait effectivement un changement complet, n'apparaît cependant pas suffisamment valide [47].

Pour les troubles dépressifs, tels que le « trouble dépressif majeur » (épisode isolé ou récurrent) et la « dysthymie », il n'y a pas de changement, hormis le fait que le terme de dysthymie est remplacé par celui de « trouble dépressif persistant (chronique) ».

ÉVOLUTION

La dépression, dont le paradigme est l'état dépressif majeur, est un état pathologique spécifié par son caractère hautement récidivant et sa tendance au passage à la chronicité [34]. À ce titre, certains termes et concepts fréquemment utilisés méritent d'être ici précisément définis au regard des modalités potentielles d'évolution d'un état dépressif majeur (Figure 10-1). L'évolution d'un EDM est référée dans la littérature scientifique à la réponse au traitement antidépresseur, celle-ci étant évaluée par les changements des scores aux échelles d'évaluation de la dépression d'usage international, l'échelle d'Hamilton [37] et/ou la MADRS [54]. Les sujets *répondeurs* sont ceux dont la note globale a diminué d'au moins 50 p. 100 après 6 à 8 semaines de traitement, ceux *répondeurs partiels* de 20 à 50 p. 100. Les définitions de la *guérison* et de la *rémission* répondent à des critères opérationnels qui, en l'état, ne doivent être considérés que comme des hypothèses, mais néanmoins sont utiles dans l'évaluation des effets du traitement. Ils varient selon les modalités d'évaluation : critères nosographiques, échelles psychopathologiques de dépression, échelle d'Hamilton

[37] ou de Beck. [14]. La *guérison* est ainsi spécifiée selon la particularité de l'évaluation par l'absence de tout symptôme au-delà de 8 à 24 semaines. Quant au concept de *rémission*, il est défini par la réponse après 8 à 24 semaines de traitement antidépresseur [10]. La spécification de la *rémission*, *complète* et *partielle*, est définie par le changement aux scores des échelles de référence pour la dépression. La *rémission* est considérée comme *complète* si la note totale à l'échelle d'Hamilton (version à 17 items) est inférieure ou égale à 7 pendant une période d'au moins 2 semaines ou si, à la MADRS, la note totale est inférieure à 9. Cependant certains auteurs n'agrèent pas complètement cette définition, exigeant des critères plus stricts. La *rémission* est définie comme *partielle* si la note à l'échelle d'Hamilton est comprise entre 8 et 14. La *rechute* dépressive est définie par la réapparition, au cours du même épisode dépressif majeur, après amélioration, de symptômes appartenant aux critères nosographiques de l'épisode dépressif majeur. La *récidive* se définit par la survenue chez un sujet « guéri », c'est-à-dire indemne de tout symptôme, d'un nouvel épisode dépressif majeur. La *récidive* définit la *récurrence*, comme succession chez un même sujet d'au moins deux épisodes dépressifs

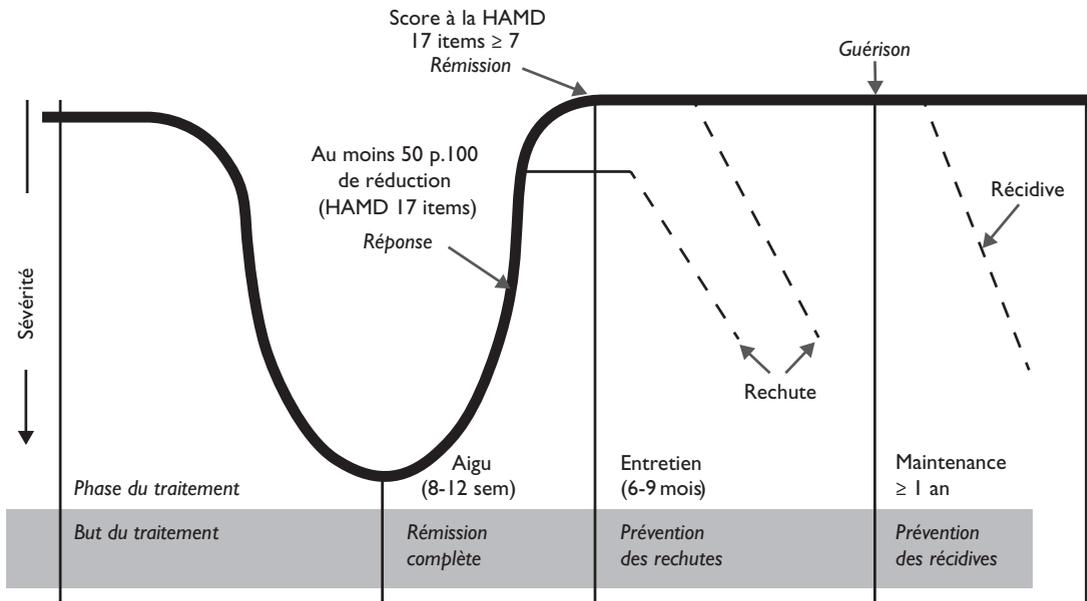


FIGURE 10-1. – Modalités évolutives d'un état dépressif majeur. (D'après Kupfer et Frank [10].) HAMD : *Hamilton rating scale for depression*.

majeurs distincts. La dépression récurrente est le synonyme de *dépression unipolaire* [20].

Dépression récurrente

L'épisode dépressif a comme « destin » certes la guérison, mais surtout la récurrence et la rechute [31]. Ainsi une étude suisse publiée en 2006 sur le suivi à 5 ans d'un premier état dépressif majeur avec hospitalisation, sur une population d'un canton disposant d'un nombre réduit d'établissements de santé, a-t-elle montré que la grande majorité des sujets (80 p. 100) n'étaient pas hospitalisés à nouveau pendant la durée du suivi après la première admission. Mais deux indices au cours de la première hospitalisation sont prédicteurs de récurrence avec hospitalisation, la durée de la première hospitalisation (plus de 30 jours) et la qualité de l'amélioration (baisse de la sévérité entre l'admission et la sortie) (*in* [31]). Dans d'autres études en population générale, les chiffres varient entre 40 à 50 p. 100 de récurrences après un premier épisode et le risque augmente après le deuxième et encore plus après le troisième pour atteindre 90 p. 100 [15, 60]. La répétition des épisodes rend probablement les sujets plus sensibles au stress, fusse-t-il de sévérité réduite. Cette sensibilité augmentée au stress est à rapporter à un substratum neurobiologique, une hyperactivité de l'axe corticotrope, laquelle a un rôle prédictif établi [55]. Cette hypercortisolémie s'associe à la neurotoxicité glutamatergique et à la réduction de la neurogenèse induite par le stress pour entraîner des modifications hippocampiques avec réduction de volume [75].

Facteurs de risque de récurrence

Les variables cliniques ont de loin le plus de valeur prédictive d'une récurrence.

Le nombre d'épisodes antérieurs est le facteur essentiel, 60 p. 100 après 5 ans, 67 p. 100 après 10 ans et 85 p. 100 après 15 ans, dans les structures de soins psychiatriques et en population de soins primaires, 35 p. 100 après 15 ans [38]. La durée de la rémission entre les épisodes tend à se réduire à mesure que les épisodes se répètent ; après un premier épisode, le délai moyen de rémission est de 4 ans, et après trois épisodes, il est de 18 mois [45].

La précocité du début accroît la morbidité générale, en particulier un début avant l'âge adulte est associé à une récurrence plus marquée, des épisodes plus longs avec plus de symptômes de gravité, plus de suicidalité et plus de co-morbidités [82]. Les

adolescents ayant présenté un premier état dépressif majeur ont un risque élevé de rechute dépressive à l'âge adulte [19]. Un début précoce est aussi corrélé à des antécédents familiaux de dépressions unipolaires [81].

La présence de co-morbidités psychiatriques a plutôt un effet délétère et augmente le risque de récurrence ainsi que celui de passage à la chronicité [41, 71, 77]. De même l'intensité de la symptomatologie dépressive au cours de l'épisode dépressif accroît la récurrence ultérieure [66].

La réponse au traitement de l'épisode dépressif influe sur l'évolution ultérieure. Il a été montré dans l'étude américaine *sequenced treatment alternatives to relieve depression* (STAR*D) réalisée sous l'égide du National Institute of Mental Health (NIMH) et publiée en 2006 que la rémission obtenue après traitement s'accompagnait de moins de récurrences à un an, 34 à 50 p. 100 de récurrences en fonction de la séquence thérapeutique observée, alors qu'en l'absence de rémission le taux de récurrences atteignait 59 à 83 p. 100 [73].

En cas de rémission partielle avec persistance de symptômes résiduels (comme la tristesse, la fatigue, les troubles du sommeil, l'anxiété ou la perte des centres d'intérêt), le risque de rechutes ou de récurrences est plus élevé ainsi que de nombreuses études l'ont montré [11]. Ce risque est d'ailleurs proportionnel au nombre de symptômes résiduels [58]. La nature de ces symptômes dépressifs est l'objet de controverses. Si l'hypothèse de la « cicatrice » dépressive n'apparaît pas valide, le phénomène « du volet roulant » [11] est plus séduisant : les symptômes dépressifs présents pendant la phase prodromique régressent en ordre inverse pendant la rémission.

Facteurs de vulnérabilité à la récurrence

De nombreux facteurs propres au sujet le prédisposent au trouble dépressif et aux récurrences des épisodes.

Les *événements de vie* interviennent par le stress induit sur un terrain préexistant fragile et vulnérable. Ceux-ci ont d'autant plus un rôle stressant qu'ils concernent un domaine très investi par le sujet [33]. Plus le sujet a présenté antérieurement des épisodes, plus le risque de récurrence est élevé. Ces récurrences ravivent une vulnérabilité telle qu'à la survenue ultérieure d'un stress, même mineur, la décompensation dépressive survient, avec une intensité croissante, c'est le classique phénomène de *kindling* ou embrasement [68]. Ainsi, à mesure de la répétition des épisodes,

il y a moins d'événements préalables [21]. Mais le modèle du *kindling* ne témoigne que de la vulnérabilité acquise sans en révéler le mécanisme. Il a été établi que cette vulnérabilité est d'origine neurobiologique : en témoigne la réduction du volume des hippocampes. Plus le nombre des épisodes passés est élevé, plus petit est l'hippocampe. Cette atteinte fonctionnelle a aussi une traduction sur les fonctions cognitives (mnésiques). Il s'avère que les épisodes dépressifs et leur répétition ont un effet neurotoxique [32]. Cet effet de réduction du volume hippocampique serait à rapporter à une altération de la voie du *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) dont la faible expression du polymorphisme Val66Met exposerait à la dépression [29].

L'*organisation de la personnalité* du sujet intervient dans ses capacités d'adaptation à l'adversité. Il a été démontré qu'une certaine disposition du tempérament, la dimension biologique – hautement héritable – de la personnalité, est associée à la vulnérabilité à la dépression. Cette disposition est le *neuroticisme* décrit par Hans Eysenck dans les années 1960 comme la tendance à développer tristesse, lassitude et rumination morbide [23]. Selon cet auteur, le neuroticisme prédispose à la névrose. Cette dimension de personnalité prémorbide apparaît plus spécifiquement associée à la dépression unipolaire et non aux troubles bipolaires [3], elle expose au risque de récurrence [46, 78]. Le neuroticisme est un facteur de vulnérabilité héréditaire plus marqué chez l'homme [24].

Les *modifications cognitives* accompagnent l'épisode dépressif et font partie de la symptomatologie ; dans les critères du DSM, elles apparaissent comme « diminution de l'appétit à penser ou à se concentrer... » et dans la CIM comme « diminution de l'attention et de la concentration ». Ces anomalies consistent principalement en des troubles attentionnels, de l'apprentissage et de la mémoire, en des altérations des fonctions exécutives [57]. Ces troubles de la cognition, déficits mnésiques et attentionnels, régressent une fois l'épisode dépressif dépassé. Cependant, certains, comme les perturbations des fonctions exécutives, sont susceptibles de persister au moins partiellement après la rémission [62, 69]. L'intensité des anomalies cognitives est corrélée au nombre d'épisodes dépressifs antérieurs [32]. Ces anomalies cognitives persistantes seraient donc un marqueur trait de vulnérabilité à la dépression [57], elles seraient un facteur prédictif de la récurrence dépressive [58]. Elles seraient en relation avec une altération de la plasticité cérébrale, entraînant une

diminution de la capacité pour le sujet à faire face aux stimulations de l'environnement et à s'adapter aux situations de stress [79]. Mais ces données restent de signification non univoque. Il manque les preuves que certaines de ces anomalies soient effectivement présentes avant le premier épisode par défaut d'études longitudinales prospectives. Par ailleurs, une vulnérabilité innée n'est pas antinomique avec une vulnérabilité acquise. De même, à la vulnérabilité peut être opposée la résilience [80].

Conduite suicidaire et dépression récurrente

La conduite suicidaire (incluant tentative de suicide et suicide accompli) est intrinsèquement associée à la dépression car cette éventualité appartient en propre aux symptômes de la dépression. Les deux facteurs de risque au comportement suicidaire qui l'emportent sur les autres sont la dépression et les antécédents de tentative de suicide [42]. Le risque de suicide est multiplié par 20 à 30 dans la population avec un état dépressif caractérisé. Ainsi, 15 p. 100 des sujets atteints de dépression décéderont de suicide et plus de 60 p. 100 des sujets suicidés présentaient une dépression. En cas de dépression unipolaire, il apparaît que le risque de décès par suicide est maximal au premier épisode, d'autant plus qu'il y a une dimension d'impulsivité/agressivité, pour diminuer au cours des accès suivants proportionnellement à la récurrence [22]. Le ratio standardisé de mortalité pour le suicide dans la dépression unipolaire est de 20,9 chez les hommes et de 27,0 chez les femmes. Autrement dit, par rapport à la population générale, les hommes déprimés unipolaires ont 20,9 fois plus de risque de décéder par suicide et leurs homologues femmes plus de 27 fois [50]. En cas de tentative de suicide, le risque léthal, évalué selon le moyen utilisé, l'intention, la planification et les lésions physiques, est moins élevé dans la dépression unipolaire que dans celle bipolaire [70]. De même, avant le passage à l'acte suicidaire, les déprimés unipolaires sont moins envahis par les images mentales anticipatrices que les déprimés bipolaires [36]. En observation longitudinale, le facteur de risque principal pour le suicide est soit l'absence de rémission, soit la persistance d'une symptomatologie résiduelle après l'épisode dépressif, ensuite les antécédents de tentative de suicide et enfin l'absence de soutien social [42].

Dysthymie, dépression chronique

La dysthymie ou trouble dépressif chronique, selon les critères nosographiques internationaux, est une

entité nosologique dont l'individualisation est issue des travaux de H. Akiskal sur ce qui était encore dénommé « dépression névrotique » [2]. Elle s'applique aux patients avec un vécu dysphorique plus ou moins permanent, une morosité de l'humeur, une incapacité à éprouver de la joie ou du plaisir et un manque d'élan et un vécu d'incomplétude avec sentiment d'infériorité. Cette dépression est primaire, apparue en règle avant l'âge de 25 ans [16]. Les sujets se vivent comme des déprimés de « toute une vie ». Cette dépression apparue à l'adolescence ou au début de l'âge adulte va fréquemment se compliquer d'épisodes dépressifs majeurs réalisant alors cet état dit de « double dépression » décrit par M. Keller et R. Shapiro [44] : la guérison de l'épisode aigu est suivie d'un retour à l'état dépressif au long cours qui peut d'ailleurs se trouver aggravé.

Il y a lieu de distinguer deux formes selon l'âge de début, la forme précoce qui débute avant 21 ans, plus sévère car compliquée plus fréquemment d'épisodes dépressifs majeurs, associée à des troubles anxieux et à des antécédents familiaux de troubles de l'humeur, et celle à début dit tardif, après 21 ans, qui n'a pas ces caractéristiques [48]. Le trouble dysthymique est régulièrement associé à d'autres troubles psychiatriques, outre des épisodes dépressifs majeurs déjà mentionnés, des troubles anxieux, des troubles addictifs. Ces co-morbidités et co-occurrences aggravent le pronostic en rendant incertaine l'issue clinique [16]. Il apparaît qu'en comparaison de la dépression récurrente, la dysthymie s'accompagne de plus de tentatives de suicide et de plus d'hospitalisations et d'un moindre taux de rémission [49]. Au demeurant, l'évolution est par définition au long cours et le taux annuel de rémission ne serait pas supérieur à 10 p. 100 [5].

Ce concept de dysthymie-dépression chronique pose la question des confins avec les troubles de personnalité. S'il est classique de pointer l'association fréquente de la dysthymie avec les troubles de personnalité, chez plus de la moitié des patients [16], en revanche la présentation clinique des patients fait évoquer plus un trouble de personnalité au sens de l'axe II du DSM qu'un trouble proprement dit de l'axe I. Le lien entre personnalité et dépression est une notion ancienne. Déjà E. Kraepelin, dans ce qu'il désigne comme *états fondamentaux*, qui correspondent à la notion actuelle de « troubles de personnalité », décrit la « constitution dépressive ou dysphorie constitutionnelle » qui atteindrait 12 p. 100 des malades atteints de « folie maniaco-dépressive » [28]. La description faite par cet auteur est très proche de celle

de la dysthymie-dépression chronique. Ensuite, E. Kretschmer évoquait les « personnalités dépressives mélancoliques de type sombre », K. Schneider décrivait les « personnalités psychopathiques dépressives » et Montassut la « dépression constitutionnelle » [65]. Quant à H. Akiskal, il propose de définir un « tempérament dépressif » qui est caractérisé par nombre des attributs phénoménologiques retrouvés dans la dépression chronique [1]. La personnalité dépressive : « ... se situerait à une extrémité du spectre dépressif dont l'autre extrémité correspondrait aux dépressions caractérisées sévères. Elle serait en continuité avec les formes plus modérées de dépression... dont elle représenterait la variante constitutionnelle de début précoce » [16].

DÉPRESSION UNIPOLAIRE OU DÉPRESSION BIPOLAIRE ?

Les épisodes dépressifs majeurs sont retrouvés à la fois dans les troubles unipolaires et bipolaires [12, 40]. L'approche conceptuelle du trouble bipolaire s'est notablement élargie, bien au-delà du classique tableau de « psychose maniaco-dépressive ». Quelle que soit la forme du trouble bipolaire, l'état dépressif est habituellement au premier plan et, dans le cours évolutif, les états dépressifs y étant plus fréquents que les épisodes maniaques, les patients consultent plus pour dépressions, y compris récidivants [12]. Aussi est-il essentiel de repérer et de diagnostiquer un trouble bipolaire méconnu, face à un épisode dépressif majeur qui présente toutes les apparences d'un trouble unipolaire. En effet, le pronostic global d'un trouble bipolaire non diagnostiqué est largement défavorable au regard d'un trouble unipolaire, à considérer par exemple les tentatives de suicide, le nombre et la durée d'hospitalisation [76], la résistance aux traitements [38], la qualité de vie et les conséquences médico-économiques de santé publique [74]. Le diagnostic de trouble bipolaire chez des patients considérés jusque-là comme unipolaires améliore le pronostic, ne serait-ce que parce que, dans ce cas de figure, les patients reçoivent les traitements médicamenteux et les mesures d'éducation thérapeutique appropriées [64].

La préoccupation qui prévaut pour les cliniciens et qui transparaît dans la littérature internationale est la reconnaissance aussi précoce que possible du trouble bipolaire face aux récurrences dépressives, laquelle

repose sur la recherche des indices de bipolarité [9, 13]. À l'heure actuelle, les concepts et les définitions des troubles bipolaires font l'objet de réflexions critiques issues de nombreux travaux [7] et qui déboucheront sur de possibles approches révisées des troubles de l'humeur [6]. Le spectre dépression-manie doit être revu à la lumière de données de recherche épidémiologique montrant un continuum entre symptômes dépressifs et symptômes maniaques chez des patients avec un trouble dépressif majeur [18] et la présence chez un grand nombre de patients avec un épisode dépressif majeur de symptômes maniaques infraliminaires et présentant en conséquence un risque élevé de développer ultérieurement un réel trouble bipolaire de type I ou II [8].

Les aspects cliniques distinctifs des dépressions unipolaires et bipolaires reposent classiquement sur [39, 52] :

- l'âge de début, plus précoce dans les dépressions bipolaires ;
- le risque suicidaire, plus élevé dans les dépressions bipolaires ;
- les symptômes psychotiques, plus fréquents dans les dépressions bipolaires ;
- les signes somatiques « atypiques » comme hyperphagie (avec appétence pour le sucré), hypersomnie dans les dépressions bipolaires ;
- un ralentissement psychomoteur intense avec émoussement des affects dans les dépressions bipolaires ;
- une difficulté intense à se mettre en route le matin dans les dépressions bipolaires ;
- virage maniaque sous antidépresseurs dans les dépressions bipolaires.

D'autres éléments différencient aussi ces deux catégories de dépression : l'abus de substance, l'histoire familiale, la saisonnalité, les troubles en post-partum, la labilité de l'humeur, l'épisode mixte (dysphorie), plus retrouvés dans les dépressions bipolaires qu'unipolaires [12].

Il s'ensuit que des critères ou indices conjecturels de repérage d'une éventuelle bipolarité peuvent être maintenant proposés en présence d'un état dépressif majeur chez un sujet apparemment indemne jusque-là d'antécédents d'accès maniaques ou hypomaniaques avérés [52]. Ce repérage qui s'apparente à un véritable dépistage peut reposer aussi sur l'utilisation d'outils psychopathologiques spécifiques : échelles, questionnaires par exemple qui déterminent des scores ou des index de bipolarité [12].

CONCLUSION

Le trouble et la dépression unipolaires sont définis par des critères épidémiologiques, cliniques, évolutifs et neurobiologiques qui peuvent être considérés comme avérés. Cependant, à l'instar des positions classiques prises par E. Kraepelin (et réaffirmées par F. Goodwin et K. Jamison), la distinction s'impose entre épisode dépressif unique et dépression récurrente. Dans ce dernier cas, la périodicité du trouble dépressif pose la question de la différence, mais aussi de la similitude d'avec le trouble bipolaire. En effet, nombre de sujets considérés comme déprimés unipolaires souffrent en réalité de dépressions bipolaires dès lors que sont mis en évidence les indices de bipolarité. Cette prédisposition est déterminée par des gènes de susceptibilité. Seule une évaluation clinique dimensionnelle permet d'identifier ce risque génétique. Si le repérage de la bipolarité chez les sujets dépressifs a une incidence sur la recherche fondamentale génétique grâce à l'identification des clusters symptomatiques et syndromiques qui permet d'isoler des catégories homogènes de patients, il a aussi une conséquence sur les indications thérapeutiques et tout particulièrement sur la prescription des antidépresseurs qui ont une efficacité incertaine, sinon un rôle aggravant sur la dépression bipolaire. Par conséquent, il y a une nécessité théorique et pratique à revenir sur le concept de dépression et à avoir une approche critique de sa définition et de son diagnostic ; le concept de dépression est intrinsèquement hétérogène. C'est là tout l'enjeu de la recherche sur les troubles de l'humeur.

RÉFÉRENCES

1. AKISKAL HS. Towards a definition of dysthymia : boundaries with personality and mood disorders. *In* : SW Burton, HS Akiskal. Dysthymic disorder. London, Gaskell, 1990 : 1-12.
2. AKISKAL HS, BITAR AH, PUZANTIAN VR et al. The nosological status of neurotic depression; a prospective three to four-year follow-up examination in light of the primary-secondary and unipolar-bipolar dichotomies. *Arch Gen Psychiatry*, 1978, 35 : 756-766.
3. AKISKAL HS, KILZIEH N, MASER JD et al. The distinct temperament of bipolar I, bipolar II and unipolar patients. *J Affect Disord*, 2006, 92 : 19-33.
4. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 3^e éd. Traduction de l'anglais coordonnée par P Pichot et JD Guelfi. Paris, Masson, 1983, 535 pages.

5. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4^e éd., texte révisé. Traduction de l'anglais coordonnée par JD Guelfi et MA Crocq, Paris, Masson, 2003, 1 065 pages.
6. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition (DSM-5). Washington, American Psychiatric Publishing, 2013, 947 pages.
7. ANGST J. Problems in the current concepts and definitions of bipolar disorders. *World Psychiatry*, 2011, 10 : 191-192.
8. ANGST J, CUI L, SWENDSEN J. Major depressive disorder with subthreshold bipolarity in the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*, 2010, 167 : 1194-1201.
9. ANGST J, AZORIN JM, BOWDEN CL et al. Prevalence and characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode : the BRIDGE study. *Arch Gen Psychiatry*, 2011, 68 : 791-798.
10. ANSSEAU M, PITCHOT W. Guérison de la dépression. In : M Goudemand. Les états dépressifs. Paris, Lavoisier, 2010 : 223-238.
11. ATTAL J, BOULENGER JP. Symptômes résiduels de la dépression. In : M Goudemand. Les états dépressifs. Paris, Lavoisier, 2010 : 239-245.
12. AZORIN JM. Dépression majeure : quels sont les indicateurs de bipolarité ? *Encéphale*, 2011, Suppl. 3 : S163-S168.
13. AZORIN JM, ANGST J, GAMMA A et al. Identifying features of bipolarity in patients with first-episode postpartum depression : Findings from the international BRIDGE study. *J Affect Disord*, 2012, 136 : 710-715.
14. BECK AT, BEAMESDERFER A. Assessment of depression : the depression inventory. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1974, 7 : 151-169.
15. BERTSCHY G. Dépressions sévères : récurrence et chronicité. *Encéphale*, 2009, Suppl. 49 : S257-S260.
16. BOUGEROL T. Dysthymie, Névrose dépressive, pseudo-dépression. In : M Goudemand. Les états dépressifs. Paris, Lavoisier, 2010 : 202-219.
17. BOURGEOIS ML, VERDOUX H. Les troubles bipolaires de l'humeur. Paris, Masson, 1995, 258 pages.
18. CASSANO GB, RUCCI P, FRANK E. The mood spectrum in unipolar and bipolar disorder : arguments for an unitary approach. *Am J Psychiatry*, 2004, 161 : 1264-1269.
19. CATRY C, MARCELLI D. Dépression de l'adolescent. In : M Goudemand. Les états dépressifs. Paris, Lavoisier, 2010 : 49-59.
20. CORRUBLE E. Dépression : concepts actuels. *Encéphale*, 2010, Suppl. 5 : S104-S107.
21. CORRUBLE E, FALISSARD B, GORWOOD P. Life events exposure before a treated major depressive episode depends on the number of past episodes. *Eur Psychiatry*, 2006, 21 : 364-366.
22. COURTET P, VAIVA G. Suicide et dépression. In : M Goudemand. Les états dépressifs. Paris, Lavoisier, 2010 : 75-85.
23. EYSENCK HJ. Biological basis of personality. *Nature*, 1963, 199 : 1031-1034.
24. FANOUS AH, NEALE MC, AGGEN SH et al. A longitudinal study of personality and major depression in a population-based sample of male twins. *Psycholmed*, 2007, 37 : 1163-1172.
25. FERRERI F, PERETTI CS, FERRERI M. Dépressions unipolaires et récurrentes. In : M Goudemand. Les états dépressifs. Paris, Lavoisier, 2010 : 183-190.
26. FRANCES A. Évaluation critique de la première version du DSM V. *Rev Méd Suisse*, 2011, 7 : 398-401.
27. GERARD A, PELISSOLO A, FALISSARD B et al. Patients en rémission partielle ou totale d'un épisode dépressif majeur dans le cadre d'un trouble dépressif récurrent : description de la population incluse dans l'étude ECLAIR. *Encéphale* 2005, 31 : 174-181.
28. GERAUD M. Emil Kraepelin et les troubles unipolaires/bipolaires. In : ML Bourgeois, H Verdoux. Les troubles bipolaires de l'humeur. Paris, Masson, 1995 : 19-28.
29. GONUL AS, KITIS O, EKER MC et al. Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with hippocampus volumes in drug-free depressed patients. *World J Biol Psychiatry*, 2011, 12 : 110-118.
30. GOODWIN FK, JAMISON KF. Manic depressive illness. New York, Oxford University Press, 2007, 938 pages.
31. GORWOOD P. Le destin de l'épisode dépressif. *Encéphale*, 2007, 33 (Suppl. 4) : S709-S712.
32. GORWOOD P. Dépressions récidivantes : neurotoxicité des épisodes et prévention des récurrences. *Encéphale*, 2010, Suppl. 5 : S136-S139.
33. GORWOOD P, EVEN C, ROUILLON F. Les événements de vie stressants dans la dépression. In : M Goudemand. Les états dépressifs. Paris, Lavoisier, 2010 : 367-374.
34. GOUEMEND M. Introduction. In : M Goudemand. Les états dépressifs. Paris, Lavoisier, 2010 : 1-3.
35. GOUREVITCH D. La psychiatrie de l'Antiquité gréco-romaine. In : J Postel, C Quétel. Nouvelle histoire de la psychiatrie. Paris, Dunod, 1994 : 3-23.
36. HALES SA, DEEPOSE C, GOODWIN GM, HOLMES EA. Cognition in bipolar affective disorder and unipolar depression : imagining suicide. *Bipolar Disord*, 2011, 13 : 651-661.
37. HAMILTON M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960, 23 : 56-62.
38. HANTOUCHE E, AZORIN JM, LANCRENON S. Prévalence de l'hypomanie dans les dépressions majeurs récurrents ou résistantes : enquête Bipolact. *Ann Méd Psychol*, 2009, 167 : 30-37.
39. HARDEVELT F, SPIJKER J, DE GRAAF et al. Prevalence and predictors of recurrence of major depressive disorder in the adult population. *Acta Psychiatr Scand*, 2010, 122 : 184-191.
40. HENRY C, ETAIN B. Dépression et troubles bipolaires. In : M Goudemand. Les états dépressifs. Paris, Lavoisier, 2010 : 191-196.
41. HOLMA KM, HOLMA IA, MELARTIN TK et al. Long-term outcome of major depressive disorder in psychiatric patients is variable. *J Clin Psychiatry*, 2008, 69 : 196-205.
42. HOLMA KM, MELARTIN TK, HAUKKA J et al. Incidence and predictors of suicide attempts in DSM IV major depressive disorder : a five-year prospective study. *Am J Psychiatry*, 2010, 167 : 801-808.
43. KALADJIAN A., AZORIN JM, ADIDA M et al. Troubles affectifs : évolution des modèles nosographiques. *Encéphale*, 2010, Suppl. 6 : S178-S182.

44. KELLER MB, SHAPIRO RW. "Double depression" : superimposition of acute depressive episodes on chronic depressive disorders. *Am J Psychiatry*, 1982, *139* : 438-442.
45. KELLER MB, BOLAND RJ. Implications of failing to achieve successful long-term maintenance treatment of recurrent unipolar major depression. *Biol Psychiatry*, 1998, *44* : 348-360.
46. KENDLER KS, KUHN J, PRESCOTT CA. The interrelationship of neuroticism, sex and stressful life events in the prediction of major depression. *Am J Psychiatry*, 2004, *21* : 601-622.
47. KENDLER KS, FIRST MB. Alternative futures for the DSM revision process : iteration v. paradigm shift. *Br J Psychiatry* 2010, *197* : 263-265.
48. KLEIN DN, TAYLOR E, DICKSTEIN S et al. The early-late onset distinction in DSM III dysthymia. *J Affect Disord*, 1988, *14* : 25-33.
49. KLEIN DN, SCHWARTZ JE, ROSE S et al. Five-year course and outcome of dysthymic disorder : a prospective, naturalistic follow up study. *Am J Psychiatry*, 2000, *157* : 931-939.
50. LEPINE JP, BRILEY M. The increasing burden of depression. *Neuropsych Dis Treat* 2011, *7* : 3-7.
51. LÖVDAHL H, ANDERSSON S, HYNNEKLEIV T, MALT UF. The phenomenology of recurrent brief depression with and without hypomanic features. *J Affect Disord*, 2009, *112* : 151-164.
52. MITCHELL PB, GOODWIN GM, JOHNSON GF et al. Diagnostic guidelines for bipolar depression : a probabilistic approach. *Bipolar Disord*, 2008, *10* : 144-152.
53. MITCHELL PB, FRANKLAND A, HADZI-PAVLOVIC D et al. Comparison of depressive episodes in bipolar disorder and in major depressive disorder within bipolar disorder pedigrees. *Br J Psychiatry*, 2011, *199* : 303-309.
54. MONTGOMERY SA, ASBERG M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979, *134* : 382-389.
55. MONROE SC, TORRES LD, GUILLAUMOT J et al. Life stress and the long-term treatment course of recurrent depression : III. Non severe life events predict recurrence for medicated patients over 3 years. *J Consult Clin Psychol*, 2006, *74* : 112-120.
56. MOREL P. Dictionnaire biographique de la psychiatrie. Le Plessis-Robinson, Synthélabo et Les Empêcheurs de Penser en Rond, 1996, 254 pages.
57. MOUCHET-MAGES S, FRANCK N. Psychopathologie cognitive de la dépression. *In* : M Goudemand. Les états dépressifs. Paris, Lavoisier, 2010 : 375-382.
58. NADRINO JL. Les modèles étiologiques de la récurrence dépressive. *Psychol Fr*, 2008, *53* : 357-374.
59. NIERENBERG AA, HUSAIN MM, TRIVEDI MH et al. Residual symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse : a STAR*D report. *Psychol Med*, 2010, *40* : 41-50.
60. OLIÉ É, COURTET P. Dépression récurrente : facteurs de risque, facteurs de vulnérabilité. *Encéphale*, 2010, *Suppl. 5* : S117-S122.
61. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. Classification internationale des maladies, 10^e révision, Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement. Descriptions cliniques et directives pour le diagnostic. Paris, Masson, 1993, 305 pages.
62. PAELECKE-HABERMANN Y, PHOL J, LEPLOW B. Attention and executive functions in remitted major depression patients. *J Affect Disord*, 2005, *89* : 125-135.
63. PALM U, MÖLLER HJ. Reception of Kraepelin's ideas 1900-1960. *Psychiatry Clin Neurosc*, 2011, *65* : 318-325.
64. PARKER G, FLETCHER K, BARRETT M et al. The impact of detecting bipolar disorder in previously diagnosed unipolar patients at a specialist depression clinic. *J Nerv Ment Dis* 2011, *199* : 419-422.
65. PERON MAGNAN P, GALINOWSKI A. La personnalité dépressive. *In* : A Feline, P Hardy, M De Bonis. La dépression. Paris, Masson, 1990 : 93-115.
66. PETTIT JW, LEWINSOHN PM, JOINER TE Jr. Propagation of major depressive disorder : relationship between first episode symptoms and recurrence. *Psychiatry Res* 2006, *141* : 271-278.
67. PEZAWAS L, ANGST J, KASPER S. Recurrent depression revisited. *Int Rev Psychiatry*, 2005, *17* : 63-40.
68. POST RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry*, 1992, *149* : 999-1010.
69. PREISS M, KUCEROVA H, LUKAVSKY J et al. Cognitive deficits in euthymic phase of unipolar depression. *Psychiatry Res*, 2009, *169* : 235-239.
70. RAJA M, AZZONI A. Suicide attempts : differences between unipolar and bipolar patients and among groups with different lethality risk. *J Affect Disord*, 2004, *82* : 437-442.
71. RICHARDS D. Prevalence and clinical course of depression : a review. *Clin Psychol Rev*, 2011, *31* : 1117-1125.
72. ROUILLON F. Epidémiologie de la dépression. *In* : M Goudemand Les états dépressifs. Paris, Lavoisier, 2010 : 152-156.
73. RUSH AJ, TRIVEDI MH, WISNIEWSKI SR et al. Acute and longer outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps : a STAR*D report. *Am J Psychiatry*, 2006, *163* : 1905-1907.
74. SCOTT J, LEBOYER M. Consequences of delayed diagnosis of bipolar disorders. *Encéphale*, 2011, *Suppl. 3* : S173-S175.
75. SHELIN YI, GADO MH, KRAEMER HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry*, 2003, *160* : 1516-1518.
76. SHI L, THIEBAUD P, MC COMBS JS. The impact of unrecognized bipolar disorders for patients treated for depression with antidepressants in the fee-for-services California Medicaid (Medical) program. *J Affect Disord*, 2004, *82* : 373-383.
77. SKODOL AE, GRILLO CM, KEYES KM et al. Relationship of personality disorders of major depressive disorder in a nationally representative sample. *Am J Psychiatry* 2011, *168* : 257-264.
78. STENENBERG B, BEECKMAN AT, DEEG DJ et al. Personality predicts recurrence of late-life depression. *J Affect Disord*, 2010, *123* : 164-172.
79. VIDAILHET P. Récidives dépressives : modifications cognitives et neuroplasticité. *Encéphale*, 2010, *Suppl. 5* : S140-S144.

80. WICHERS M, GESCHWIND N, VAN OS J, PEETERS F. Scars in depression : is a conceptual shift necessary to solve the puzzle ? *Psychol Med*, 2010, *40* : 359-365.
81. YANG F, LI Y, SHAO C et al. Age at onset of major depressive disorder in Han Chinese women : relationship with clinical features and family history. *J Affect Disord*, 2011, *135* : 89-94.
82. ZISOOK S, RUSH AJ ALBALA et al. Factors that differentiate early vs. later onset of major depression disorder. *Psychiatry Res*, 2004, *129* : 127-140.

TROUBLES BIPOLAIRES ET TROUBLE DÉFICIT DE L'ATTENTION AVEC OU SANS HYPERACTIVITÉ

.....

A.-L. Thoumy et M.-P. Bouvard

La symptomatologie du trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) peut être repérée dès la petite enfance avec des difficultés attentionnelles retentissant sur les premiers apprentissages et la socialisation, mais aussi par des troubles du comportement liés à une impulsivité ou une agitation. Le trouble bipolaire (TB) est rare avant l'âge de 15 ans. La sémiologie du TB chez l'enfant est moins caractéristique que chez l'adolescent ou chez l'adulte et il est plus difficile de poser ce diagnostic avant la puberté. La co-morbidité entre TDAH et TB est un problème clinique discuté depuis longtemps. La sévérité de la symptomatologie comportementale et thymique peut faire évoquer une co-morbidité TDAH/TB ou rechercher un diagnostic différentiel entre ces deux troubles.

Les patients souffrant d'un TDAH sévère ont souvent des manifestations évoquant un TB. À l'inverse, de nombreux patients bipolaires ont une impulsivité et une symptomatologie souvent proche de celle du TDAH. Pourtant, l'existence d'une co-morbidité réelle entre ces deux troubles est reconnue par de nombreux auteurs : le diagnostic de l'un ou l'autre trouble est alors moins évident et l'approche clinique plus complexe. Dans l'ensemble, le retentissement de cette co-morbidité est bien plus sévère.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les données de la littérature concernant la prévalence de la co-morbidité TDAH et TB sont hétérogènes. Celle-ci varie de 10 à 80 p. 100 selon les

études. En population d'enfants avec un TDAH, la prévalence du TB peut atteindre 76 p. 100, et la prévalence du TDAH dans une population d'enfants avec un TB atteint 87 p. 100 [18]. Les chiffres élevés témoignent de la difficulté à poser un diagnostic différentiel. Cette association diminue avec l'âge [16] : elle passe de 15 p. 100 chez les adolescents à 10 p. 100 chez les adultes.

L'existence de manifestations émotionnelles dans l'enfance des patients TDAH ne serait pas associée systématiquement à l'évolution vers un TB à l'âge adulte [17], mais liée au TDAH lui-même.

Différents auteurs ont cherché à préciser les variations de cette prévalence et à comprendre les facteurs qui la font varier. Wozniak et al. [47] retrouvent un TDAH chez 98 p. 100 des enfants avec un TB en utilisant une approche dimensionnelle, alors que Geller et al. [19], qui évaluent dans une cohorte de patients maniaques âgés de 13 ans, retrouvent une prévalence du TDAH de 29,4 p. 100 en utilisant l'approche catégorielle. La prévalence de la co-morbidité semble diminuer avec l'âge. Ainsi Singh et al. retrouvent-ils une prévalence de la co-morbidité de 70 à 90 p. 100 durant l'enfance, à l'adolescence, celle-ci est de 30 à 40 p. 100 [39]. Ces auteurs ont réalisé une étude bidirectionnelle (en évaluant chacun des deux troubles dans une population ayant un TB et une population ayant un TDAH) qui confirme les résultats précédents. La prévalence du TDAH dans leur échantillon d'enfants souffrant de TB est de 85 p. 100, mais celle de TB dans l'échantillon d'enfants souffrant de TDAH est de 22 p. 100. Les enfants souffrant d'un TB infantile ont de nombreux critères TDAH dans leur symptomatologie et la co-morbidité est très

probablement surévaluée. Enfin, Barkley et Brown [6] retrouvaient une prévalence du TB dans une population TDAH infantile masculine de 11 p. 100 alors que 4 ans plus tard, elle était de 21,2 p. 100.

Cette variabilité des prévalences en fonction des études est due en partie au recouvrement des symptômes entre les deux troubles, d'autant plus important que le patient est jeune. La prévalence de cette co-morbidité est élevée dans les études transversales et tend à diminuer dans des études de cohortes. Une fois la question du diagnostic différentiel écartée, la co-morbidité entre TDAH et TB s'approcherait de 15 p. 100.

Le TDAH peut se présenter sous trois formes : mixte avec une impulsivité/hyperactivité et un déficit attentionnel, avec un déficit attentionnel prédominant, avec une hyperactivité/impulsivité prédominante. Dans la co-morbidité avec le TB, il s'agit d'une forme mixte dans 96 p. 100 des cas, y compris à l'âge adulte [37].

L'intrication entre les deux troubles est sous-tendue par des études d'épidémiologie génétique [28]. Ainsi, il existe une agrégation familiale entre les deux troubles. Des études montrent que la présence d'antécédents de troubles de l'humeur chez un parent de premier ou second degré d'un enfant avec TDAH augmente significativement le risque de développer ultérieurement un TB. D'autre part, les enfants de patients bipolaires ont un risque plus élevé de présenter un TDAH dans l'enfance et on observe une plus forte prévalence du TB chez les apparentés de patients présentant un TDAH. Enfin, au sein d'une même famille, la co-morbidité TDAH-TB est fréquente [47]. Elle est aussi fréquente chez les familles de patients TDAH que chez les familles de patients bipolaires [34].

D'autres troubles sont fréquemment associées à cette co-morbidité « TB-TDAH » : les troubles anxieux, les troubles des conduites et les troubles des apprentissages [40].

SÉMIOLOGIE

Le diagnostic de TB peut être posé clairement lorsque l'enfant ou l'adolescent présente, lors d'un épisode identifié, une symptomatologie classique avec les signes cardinaux de la manie (élation de l'humeur, tachypsychie, idées de grandeur, diminution du besoin de sommeil et hypersexualité) [17].

De même, la symptomatologie TDAH chez l'enfant est bien connue avec un aspect tridimensionnel de déficit attentionnel, d'impulsivité et d'hyperkinésie [2]. Des symptômes émotionnels tels que l'irritabilité, la dysrégulation des émotions, l'hyperesthésie [9, 10] sont également fréquents et sont parfois des éléments de confusion entre les deux diagnostics.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL ENTRE TROUBLE BIPOLAIRE ET TDAH

La distinction entre les deux troubles peut être particulièrement difficile à faire chez l'enfant. Pour certains, les manifestations d'allure maniaque telles que l'irritabilité, l'excitabilité, l'agitation, sont les indicateurs chez des enfants TDAH d'un trouble sévère et ce d'autant plus il existe des troubles du comportement importants avec une impulsivité sévère et une tonalité thymique associée. D'autres auteurs, au contraire, estiment que la sévérité du trouble est annonciatrice d'un TB à début précoce.

Le recouvrement symptomatique entre les deux troubles est important : l'irritabilité, la logorrhée, l'hyperactivité, l'inattention, l'impulsivité et la labilité émotionnelle peuvent s'intégrer dans chacune des deux pathologies. Dans la petite enfance, ces symptômes aspécifiques sont plus importants. L'expression des deux troubles est plus comportementale et place certains symptômes au premier plan, ce qui est particulièrement vrai pour l'agitation motrice, la toute-puissance, la provocation et l'impulsivité. Cette dernière, souvent retrouvée dans les deux troubles chez le petit enfant, peut par la suite s'associer à une auto- ou une hétéro-agressivité. Lorsque l'expression des troubles est sévère, les deux diagnostics peuvent être évoqués dans la petite enfance [39].

Une observation prolongée est souvent nécessaire pour mettre en évidence la cyclicité des épisodes et les caractéristiques thymiques plus typiques du trouble bipolaire. Cependant, la fréquence élevée de cycles rapides, voire ultrarapides [16, 17], et la possible mixité des épisodes rendent parfois le diagnostic difficile.

CO-MORBIDITÉ TDAH ET TROUBLE BIPOLAIRE

Lorsque les deux pathologies sont présentes, la symptomatologie est plus bruyante et plus intense

et le retentissement sévère sur les sphères familiale, sociale et scolaire. Le niveau de fonctionnement global est moins bon [45].

La symptomatologie est dominée par une irritabilité, des troubles du comportement à type d'opposition, de provocation, une agitation physique plus intense et une hyperesthésie plus exacerbée. L'impulsivité est également plus sévère et source de comportements auto- ou hétéro-agressifs.

L'irritabilité est souvent considérée comme le point de départ de troubles du comportement sévères [7]. Elle se manifeste au quotidien par une opposition permanente, une auto- ou une hétéro-agressivité lors de moments de frustration. L'intolérance à la frustration est alors très sévère : le moindre stimulus déclenche une réaction inadaptée par rapport à l'élément déclenchant. À l'extrême, ces enfants font des crises clastiques avec agitation physique importante et hétéro-agressivité sévère assortie d'une tension interne.

Le caractère explosif de la symptomatologie peut être exacerbé lors de phases hypomanes ou maniaques mais ne disparaît pas entre les phases. Il peut exister une cyclicité des symptômes dès la petite enfance, mais cela est rare.

Les difficultés de gestion des émotions sont aggravées par l'élévation de l'humeur. Il est habituel de retrouver une mauvaise gestion des émotions négatives (colère, tristesse) et les comportements à l'adolescence sont souvent sous-tendus par la colère, l'hostilité et se manifestent par de l'agressivité verbale et physique [20]. Les patients ont des difficultés à reconnaître les émotions négatives chez les autres et ont du mal à adapter leur comportement, entraînant ainsi une « réponse sociale » inappropriée. Le déficit attentionnel participe aux mauvais ajustements sociaux. Il aggrave la mauvaise perception des émotions et des intentions de l'interlocuteur, ce qui a une influence sur la qualité et l'adaptation de la réponse fournie. L'irritabilité est identifiée par certains comme un médiateur important de cette dysrégulation émotionnelle, en lien avec un seuil de tolérance à la frustration bas [38].

L'agressivité et les conflits qui en découlent sont source d'échec dans les interactions sociales [6]. Ces enfants et adolescents peuvent être rapidement exclus des relations sociales, voire du système scolaire. Au sein de la famille, les parents rapportent plus de stress et de conflits. Ils relatent des difficultés d'ordre éducatif, se trouvant trop punitifs et directifs, se sentant ainsi moins compétents dans leurs attitudes parentales [15, 26].

La situation est encore plus complexe lorsque s'ajoute un trouble oppositionnel avec provocation (TOP) ou un trouble des conduites (TC). Ces

pathologies sont fréquemment co-morbides des TB ou du TDAH, de l'enfance (TOP) à l'adolescence ou l'âge adulte (TOP et TC).

ARGUMENTS NEUROPSYCHOLOGIQUES

D'un point de vue neuropsychologique, les patients TDAH présentent une altération des fonctions cognitives avec un déficit plus marqué pour les fonctions exécutives. Ce déficit retrouvé dans les deux pathologies est accentué en cas de co-morbidité [7, 31]. Cependant, J. Rucklidge [36] montre que des adolescents bipolaires ont peu de troubles cognitifs par rapport aux contrôles contrairement aux patients souffrant d'un TDAH isolé ou associé à un TB. Un déficit des fonctions exécutives important chez un jeune patient bipolaire doit faire rechercher un TDAH [11].

Chez les patients atteints de TDAH, il est classique de trouver un déficit attentionnel, des troubles des apprentissages, des troubles de la mémoire de travail, et des troubles des fonctions exécutives globales (planification, organisation). Les difficultés d'apprentissage seront majeures durant l'enfance, associées à une mauvaise intégration des règles scolaires entraînant un retentissement sur la vie scolaire. À l'âge adulte, le retentissement professionnel est réel. Le déficit attentionnel n'est cependant pas l'apanage du seul TDAH et il est accentué en cas d'association à un TB. Il peut être fluctuant en fonction des phases thymiques, mais globalement, il s'aggrave avec les années d'évolution [11, 31].

L'étude de T. Torralva [42] a comparé deux populations adultes TDAH et bipolaire. Elle montre que les patients souffrant de TB sont moins performants pour la mémoire verbale immédiate tandis qu'il existe des difficultés de mémorisation globale similaires chez les patients TDAH et bipolaires. La mémoire de travail et les fonctions exécutives sont également altérées dans les deux populations, ce qui explique que le déficit est d'autant plus important que le patient présente les deux pathologies.

ÉVALUATION

L'évaluation clinique est fondée en premier lieu sur l'histoire développementale du patient ou de son parcours de vie selon l'âge. Il convient de rechercher

la symptomatologie propre au TDAH et également une éventuelle cyclicité des troubles. Chez l'adulte, il est généralement plus facile de retrouver les épisodes thymiques.

Les échelles psychométriques permettent d'évaluer les deux pathologies, la durée et l'intensité des symptômes. Elles peuvent être d'approche catégorielle ou dimensionnelle [11, 44, 45].

L'équipe de J. Biederman [10] utilise la *child behavior checklist* (CBCL) destinée aux enfants âgés de 4 à 18 ans [1] définissant un profil « bipolaire » ou de « dysrégulation émotionnelle ». Les patients présentant un profil « CBCL bipolaire » ont des troubles du comportement sévères, un taux de tentatives de suicide plus élevé, une réduction du besoin de sommeil [3, 21, 22, 24, 32, 43]. Ils montrent que les patients TDAH ayant un profil CBCL-bipolaire ont un risque plus élevé de développer à moyen terme un TB, un épisode dépressif majeur, des troubles des conduites avec un fonctionnement psychosocial moins bon et un taux d'hospitalisation plus élevé. L'étude de M. Holtmann [23] retrouve des résultats concordants avec la présence de co-morbidités telles que l'abus de substances à l'âge adulte et un risque plus élevé de suicide. De manière générale, les adolescents présentant un TDAH sévère sont plus à risques de présenter un trouble de l'humeur [25].

D'autres échelles sont utilisées pour évaluer le TDAH et son intensité telles que l'*ADHD rating scale* [33] ou les échelles de Conners pour parents et enseignants [13]. Il est également possible d'utiliser des échelles spécifiques pour l'évaluation thymique aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte.

Le bilan neuropsychologique avec la passation de tests tels que le WISC IV (*Wechsler intelligence scale for children*) [44] permet, chez l'enfant, de mettre en évidence un déficit en mémoire de travail, un déficit en vitesse de traitement, et possiblement un trouble visuo-constructif se traduisant par un indice de raisonnement perceptif abaissé. Ces mêmes éléments sont retrouvés chez l'adulte lors de la passation d'une WAIS (*Wechsler adult intelligence scale*). Des tests plus spécifiques sont destinés à explorer les capacités d'attention soutenue, d'attention divisée, la distractibilité, et l'impulsivité. Les mêmes types de tests spécifiques neuropsychologiques peuvent être proposés à l'âge adulte afin de définir et qualifier les difficultés attentionnelles [45]. Afin d'éviter les biais, ces évaluations doivent être réalisées à distance de tout épisode thymique aigu.

ÉVOLUTION

Au cours du temps : de l'enfance à l'âge adulte

Durant l'enfance, le TB à début précoce peut se manifester par des symptômes thymiques chroniques ou par des cycles brefs et fréquents. Il est alors parfois difficile de repérer clairement les épisodes thymiques chez un enfant présentant un TDAH. Lorsque les cycles sont rapides et fréquents, il existe souvent des symptômes d'hyperactivité, de dysrégulation affective, d'irritabilité dysphorique et d'hypomanie. La logorrhée et l'hyperkinésie sont en général plus marquées que celles habituellement rencontrées dans le TDAH [27, 41]. À l'âge adulte, la symptomatologie est en général plus franche avec des épisodes thymiques mieux individualisés mais la co-morbidité TDAH et TB serait rare : peu d'études évaluent le fonctionnement de ces patients. C'est la persistance d'un déficit attentionnel et d'une impulsivité en dehors des épisodes thymiques qui signe la co-morbidité TB-TDAH. Un diagnostic de TDAH peut être également suspecté chez des patients bipolaires répondant mal à des traitements bien conduits. 65 p. 100 des patients adultes ayant cette co-morbidité ont un TB à début précoce [40].

Complications

Le retentissement de cette co-morbidité est sévère, aussi bien dans l'enfance qu'à l'âge adulte, mais les complications sont différentes selon l'âge du patient.

De la petite enfance à l'adolescence, le retentissement est familial, scolaire et social. Il s'agit souvent d'enfants ayant des troubles du comportement de type oppositionnels et agressifs sévères pouvant malmener la cellule familiale. Les relations de l'enfant avec les parents sont perturbées et des troubles de l'attachement sévères et précoces sont fréquemment retrouvés. Ces difficultés d'attachement généreront elles-mêmes davantage de troubles du comportement nécessitant parfois une prise en charge complexe médicosociale. La déscolarisation est une conséquence possible.

À l'adolescence, les risques sont assez similaires chez les patients souffrant d'un TDAH ou d'un TB. Les consommations de toxiques et d'alcool sont fréquentes. Les prises de risques sont souvent sur le devant de la scène à type de conduite sous l'emprise de substances, vitesses excessives, conduites sexuelles

à risque... L'humeur est instable et peut déboucher sur des passages à l'acte hétéro- ou auto-agressif. De même, l'opposition est souvent à son acmé, associée à des provocations incessantes avec un fort retentissement sur la sphère familiale [3]. L'évolution sociale peut souvent être altérée avec un parcours scolaire difficile, ponctué de déscolarisation prolongées et des relations amicales inexistantes ou inadaptées.

Les complications les plus fréquentes à l'âge adulte sont le trouble des conduites et l'abus de substances [28, 35]. Les mises en danger sont plus fréquentes par la multiplication des conduites à risques et la possibilité de développer une personnalité antisociale (ou un autre trouble de la personnalité). Le risque de tentative de suicide à l'âge adulte est également élevé. Les difficultés d'organisation et de planification vont contribuer souvent à un parcours professionnel entaché de ruptures. Les relations sociales, familiales et conjugales sont marquées par des périodes de « crises ».

Le TDAH et les TB sont fréquemment associés au sein d'une même famille. Ainsi, même si les patients touchés ne présentent pas les deux pathologies, elles peuvent coexister au sein d'une même famille. Les relations familiales ainsi que l'exercice des fonctions parentales sont alors plus complexes [4].

PRISES EN CHARGE THÉRAPEUTIQUES ET IMPLICATIONS

Approche psychothérapeutique

Lorsque les deux troubles sont associés, les psychothérapies devront être adaptées à la cyclicité des symptômes. Les psychothérapies de type cognitivo-comportementale sont utiles dans la gestion des troubles du comportement au quotidien. D'autres types de thérapies peuvent être utilisés dans le cadre d'un tempérament ou d'un trouble anxieux associé. Les méthodes psychoéducatives sont également appropriées : aussi bien dans la petite enfance [14], dans l'enfance et l'adolescence [8] avec des groupes parents proposant des conduites à tenir et des réponses aux situations problématiques. À l'âge adulte, des programmes de psychoéducation des deux troubles permettent de mieux gérer les difficultés liées à la symptomatologie sur la vie quotidienne.

Un suivi psychothérapeutique reste un élément essentiel de la prise en charge.

Traitements pharmacologiques

Les patients ayant une co-morbidité TDAH/TB peuvent nécessiter la prescription d'un psychostimulant associé à un stabilisateur de l'humeur (SH). Les différentes possibilités thérapeutiques sont résumées dans les tableaux suivants. Les traitements médicamenteux sont proposés avec précaution : un traitement SH administré durant plusieurs années est parfois difficile à arrêter [30]. Il faut s'assurer de la pertinence de la prescription de celui-ci chez des patients qui présentent une symptomatologie comportementale sévère évoquant un TDAH. Certains patients présentant un TB ne tolèrent pas la prescription de psychostimulants qui entraînent une augmentation importante de la tension interne associée à une intolérance à la frustration. Cela se manifeste par des crises clastiques, une auto- et une hétéro-agressivité. Il peut alors être utile d'essayer différents psychostimulants, même s'ils appartiennent à la même famille pharmacologique.

Les tableaux 11-I à 11-III rapportent les médicaments les plus utilisés chez l'enfant et l'adolescent dans le cadre d'une co-morbidité. Il est parfois nécessaire d'associer un troisième traitement médicamenteux de type antipsychotique, prescrit dans le but de réduire la tension interne, l'irritabilité et les troubles du comportement tels que l'opposition, l'agressivité ou les comportements à risques. Les différents traitements proposés sont résumés dans les tableaux suivants de façon non exhaustive [30].

Le valproate de sodium n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) chez l'enfant, mais uniquement chez l'adulte présentant d'un TB. La carbamazépine a l'AMM chez l'enfant pour le traitement d'une épilepsie, et chez l'adulte dans le cadre de TB. La lamotrigine a l'AMM chez l'enfant de plus de 2 ans dans le cadre d'une épilepsie et chez l'adulte dans le cadre d'un TB. Le lithium n'a l'indication que chez l'adulte.

En France, une seule molécule de psychostimulant est disponible, il s'agit du méthylphénidate. Il a l'AMM pour l'enfant. Un traitement psychostimulant est possible à l'âge adulte, même s'il n'a pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Le Concerta® est fréquemment prescrit chez l'adulte dans l'indication d'un TDAH. Cette prescription peut être faite en continuité d'un traitement prescrit durant l'enfance et l'adolescence ou de novo.

La rispéridone a l'AMM pour les enfants ayant un trouble des conduites, âgés de plus de 5 ans, et chez les enfants ayant un retard mental avec agressivité.

TABLEAU 11-I. – Stabilisateurs de l'humeur utilisés dans le cadre de la co-morbidité trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)-troubles bipolaires (TB).

<i>Traitements</i>	<i>Posologie</i>	<i>Indication</i>
Valproate de sodium Dépakote® Dépamide®	Dépakinémie efficace	TB chez l'enfant
Carbamazépine Tégréto®	Carbamazépinémie efficace	Seconde intention, présence de crises clastiques
Lamotrigine Lamictal®	Lamotrigénémie efficace	Épisodes dépressifs récidivants ou prédominants dans un TB
Sels de lithium Téralithe®	Lithiémie efficace	Traitement de première intention du TB, mais risque d'insuffisance rénale à long terme, hypothyroïdie
Clozapine Léponex®	Clozapinémie efficace	Résistance du trouble malgré l'instauration des traitements ci-dessus

L'aripiprazole a l'AMM chez l'enfant de plus de 15 ans, mais dans le cadre d'une schizophrénie. Il a l'AMM chez l'adulte dans cette indication et dans les TB. L'olanzapine n'a l'AMM que chez l'adulte pour les TB et la schizophrénie. La clozapine n'a l'AMM chez l'adulte que pour les épisodes psychotiques résistants.

Chez l'enfant, lorsqu'il existe un doute important et des arguments pour la présence d'un TB, il est recommandé de débiter par un traitement stabilisateur de l'humeur, puis d'instaurer un psychostimulant si cela est possible. Chez certains

enfants pour lesquels un traitement psychostimulant a été débuté et qui présentent une explosivité et une labilité émotionnelle plus importantes, il est pertinent d'évoquer un TB associé et de poser la question de la prescription d'un stabilisateur de l'humeur avec ou sans psychostimulant selon l'évolution de la symptomatologie. Dans le cas de troubles du comportement sévères évoluant dans le cadre d'une pathologie thyroïdienne les traitements de type neuroleptique ou antipsychotique sont également efficaces. La prescription d'un psychostimulant viendra également ici dans un second, voire un troisième temps.

TABLEAU 11-II. – Psychostimulant utilisé : méthylphénidate⁽¹⁾.

<i>Nom</i>	<i>Posologie</i>	<i>Spécificité</i>
Ritaline®	0,7 à 2,1 mg/kg	Forme à libération prolongée : 50 p. 100
Concerta®	0,7 à 2,1 mg/kg	Forme à libération prolongée : 77 p. 100
Quasym®	0,7 à 2,1 mg/kg	Forme à libération prolongée : 70 p. 100

(1) NICE clinical guidelines 72, septembre 2008.

TABLEAU 11-III. – Antipsychotiques atypiques et neuroleptiques utilisés.

<i>Nom</i>	<i>Posologie</i>	<i>Indication</i>
Risperidone Risperdal®	0,5 à 2 mg/j	Hétéro-agressivité, troubles anxieux polymorphes associés
Cyamémazine Tercian®	25 à 50 mg/j	Sédation d'un état aigu avec hétéro-agressivité
Aripiprazole Abilify®	2,5 à 10 mg/j	Troubles du comportement de type hétéro-agressivité
Olanzapine Zyprexa®	Posologie progressive chez l'enfant à partir de 2,5 mg/j	Utilisé comme stabilisateur de l'humeur

Accompagnement médicosocial et familial

L'accompagnement de ces patients doit se faire au niveau scolaire (ou professionnel), familial et social. Ainsi, la scolarité doit être adaptée pour les enfants avec l'intégration des soins dans leurs emplois du temps et la mise en place de projets d'accueils individualisés (PAI). Il existe un net bénéfice pour l'intégration et l'apprentissage de l'enfant lorsque l'équipe enseignante connaît et comprend sa pathologie [11]. La diminution de certains facteurs anxio-gènes contribue à amoindrir certaines manifestations comportementales agressives. Il est parfois indispensable de proposer une scolarité en milieu adapté au sein d'institutions médicosociales. Le retentissement sur l'environnement familial nécessite le plus souvent une prise en charge appropriée. La mise en place d'un accompagnement social avec possibilité d'aides éducatives doit être envisagée.

La symptomatologie du patient évolue de l'enfance à l'adolescence, puis à l'âge adulte et requiert une approche personnalisée [29]. Le soutien familial est nécessaire, quel que soit l'âge du patient. L'accompagnement professionnel se met en place à l'âge adulte avec une adaptation du temps de travail la plus adéquate possible.

CONCLUSION

Les patients présentant une co-morbidité TDAH-TB ont un retentissement important dans les différents champs de la vie quotidienne. Le polymorphisme de la présentation est lié à l'hétérogénéité des TB et du TDAH. Une explosivité, une labilité émotionnelle sévère chez un enfant ayant un TDAH marqué justifie la recherche d'un trouble de l'humeur associé. Chez un adulte présentant un TB, une impulsivité très importante et un déficit attentionnel élevé et permanent doit faire rechercher un TDAH.

Les prescriptions thérapeutiques les mesures psychosociales doivent être adaptées à chaque patient selon les stades de la pathologie.

RÉFÉRENCES

1. ACHENBACH TM. Manual for the child behavior checklist/4-18 and 1991 profile. Burlington, University of Vermont, 1991.
2. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV-TR). Washington, APA, 2000 (trad. JD Guelfi, Paris, Masson, 2004).
3. AYER L, ALTHOFF R, IVANOVA D et al. Child behavior checklist juvenile bipolar disorder (CBCL-JBD) and CBCL posttraumatic stress problems (CBCL-PTSP) scales are measures of a single dysregulatory syndrome. *J Child Psychol Psychiatry*, 2009, 50 : 1291-1300.
4. BANGE F, MOUREN MC. Heurs et malheurs des adultes hyperactifs. *In* : Comprendre et soigner l'hyperactivité chez l'adulte. Dunod, Paris, 2009 : 103-137.
5. BANGE F, MOUREN MC. Troubles comorbides chez les adultes hyperactifs ». *In* : Comprendre et soigner l'hyperactivité chez l'adulte. Dunod, Paris, 2009 : 493-179.
6. BARKLEY RA, BROWN TE. Unrecognized Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in adults presenting with other psychiatric disorders. *CNS Spectr Nov*, 2008, 13 : 977-984.
7. BARKLEY RA. Deficient emotional self-regulation : a core component of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J ADHD Relat Disord*, 2009, 1 : 5-35.
8. BARKLEY RA, GUEVREMONT DC, ANASTOPOULOS AD, FLETCHER KE. A comparison of three family therapy programs for treating family conflicts in adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Consult Clin Psychol*, 1992, 60 : 450-462.
9. BIEDERMAN J, FARAONE S, MICK E et al. Attention-deficit hyperactivity disorder and juvenile mania : an overlooked comorbidity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1996, 35 : 997-1008.
10. BIEDERMAN J, MICK E, FARAONE SV et al. A prospective follow-up study of pediatric bipolar disorder in boy with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Affect Disord*, 2004, 82 (Suppl. 1) : S17-S23.
11. BIEDERMAN J, PETTY CR, WOZNIAK J et al. Impact of executive function deficits in youth with bipolar I disorder : a controlled study. *Psychiatry Res*, 2011, 186 : 56-64.
12. BROWN A, BIEDERMAN J, VALERA E et al. Working memory network alterations and associated symptoms in adults with ADHD and Bipolar Disorder. *J Psychiatr Res*, 2012, 46 : 476-483.
13. CONNERS C. Rating scales in ADHD : use an assessment, and treatment monitoring. *J Clin Psychiatry*, 1988, 59 : 24-30.
14. CUNNINGHAM CE, BREMNER RB, BOYLE M. Large group community-based parenting programs for families of preschoolers at risks for disruptive behavior disorders : utilization, cost effectiveness, and outcome. *J Child Adolesc Psychiatry*, 1995, 61 : 871-877.
15. FISHER M. Parenting stress and the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *F Clin Child Psychol*, 1990, 19 : 337-346.
16. GELLER B, SUN K, ZIMMERMAN B et al. Complex and rapid-cycling in bipolar children and adolescent : a preliminary study. *J Affect Disord*, 1995, 34 : 259-268.
17. GELLER B, ZIMMERMAN B, WILLIAMS M et al. DSM-IV Mania symptoms in a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype compared to attention deficit hyperactive and normal controls. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2002, 12 : 11-25.
18. GELLER B, CRANEY JL, BOLHOFNER K et al. Phenomenology and longitudinal course of children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. New York, Guilford Press, 2003 : 25-50.

19. GELLER B, TILLMAN R, CRANEY JL, BOLHOFNER K. Four Year prospective outcome and natural history of mania in children in a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Arch Gen Psychiatry*, 2004, *61* : 459-467.
20. HARTY SC, MILLER CJ, NEWCORN JH, HALPERIN JM. Adolescents with childhood ADHD and comorbid disruptive behavior disorders : aggression, anger and hostility. *Child Psychiatry Hum Dev*, 2009, *40* : 85-97.
21. HOLTSMANN M, BÖLTE S, GOTH K et al. Prevalence of the CBCL-pediatric bipolar disorder phenotype in German general population sample. *Bipolar Disord*, 2007, *9* : 895-900.
22. HOLTSMANN M, BÖLTE S, GOTH K, POUSTKA F. CBCL-pediatric bipolar disorder phenotype ; severe ADHD or bipolar disorder ? *J Neural Transmission*, 2008, *115* : 184-188.
23. HOLTSMANN M, BUCHMANN AF, ESSER G et al. The child behavior checklist-dysregulation profile predicts substance use, suicidality, and functional impairment : a longitudinal analysis. *J Child Psychol Psychiatry*, 2011, *52* : 139-147.
24. HUDZIAK JJ, ALTHOFF RR, DERKS EM et al. Prevalence and genetic architecture of child behavior checklist-juvenile bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 2005, *58* : 562-568.
25. HUH Y, CHOI I, SONG M et al. A Comparison of comorbidity and psychological outcomes in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Investig*, 2011, *8* : 95-101.
26. JOHNSTON C, MASH EJ. Families of children with attention-deficit/hyperactivity disorder : review and recommendations for future research. *Clin Child Fam Psychol Rev*, 2001, *4* : 183-207.
27. KLEIN RG. Dépressions atypiques chez l'adolescent. *In* : MC Mouren, R Klein. Les dépressions chez l'enfant et l'adolescent. Paris, Expansion scientifique publications, 1997 : 80-84.
28. KLEIN RG, MANUZZA S. Comorbidity in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *In* : W Retz, RG Klein. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. Basel, Karger, 2010, *176* : 126-143.
29. LARSSON H, DILSHAD R, LICHTENSTEIN P, BARKER ED. Developmental trajectories if DSM-IV symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder : genetic effects, family risk and associated psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry*, 2011, *52* : 954-963.
30. LIU HY, POTTER M, WOODWORTH KY et al. Pharmacologic treatments for pediatric bipolar disorder : a review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2011, *50* : 749-762.
31. LUBY J, NAVSARIA N. Pediatric bipolar disorder : evidence for prodromal states and early markers. *J Child Psychol Psychiatry*, 2010, *51* : 459-471.
32. MEYER SE, CARLSON GA, YOUNGSTROM E et al. Long-term outcomes of youth who manifested the CBCL-pediatric bipolar disorder phenotype during childhood and/or adolescence. *J Affect Disord*, 2009, *113* : 227-235.
33. REID R, DUPAUL GJ, POWER TJ et al. Assessing culturally different students for ADHD using behavior rating scales. *J Abnorm Child Psychol*, 1998, *26* : 187-198.
34. RENDE R, BIRMAHER B, ASELSON D et al. Evidence for increased familial loading of psychiatric illness. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2007, *46* : 197-204.
35. RÖSLER M. Adult attention-deficit hyperactivity disorder-functional impairment, conduct problems and criminality. *In* : W Retz, RG Klein. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. Basel, Karger, 2010, *176* : 144-158.
36. RUCKLIDGE JJ. Impact of ADHD on the neurocognitive functioning of adolescents with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 2006, *60* : 921-928.
37. SACHS GS, BELDASSANO CF, TRUMAN CJ, GUILLE C. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with early- and late-onset bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 2000, *157* : 466-468.
38. SHANKMAN SA, KATZ AC, PASSAROTTI AM, PAVULURI MN. Deficits in emotion recognition bipolar disorder : the mediating effect of irritability. *J Affect Disord*, 2013, *144* : 134-140.
39. SINGH MK, DELBELLO MP, KOWATCH RA, STRAKOWSKI SM. Co-occurrence of bipolar/and attention-deficit hyperactivity disorders in children. *Bipolar Disord*, 2006, *8* : 710-720.
40. SLAMA F. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) et trouble bipolaire (TBP) chez l'adulte. *Encéphale*, 2006, *32* : 30-32.
41. STROBER MA. La maladie bipolaire. *In* : MC Mouren, R Klein. Les dépressions chez l'enfant et l'adolescent. Paris, Expansion scientifique publications, 1997 : 187-196.
42. TORRALVA T, GLEICHGERRCHT E, TORRENTE F et al. Neuropsychological functioning in adult bipolar disorder and ADHD patients : a comparative study. *Psychiatry Res*, 2011, *186* : 261-266.
43. VOLK HE, TODD RD. Does the child behavior checklist juvenile bipolar disorder phenotype identify bipolar disorder ? *Biol Psychiatry*, 2007, *62* : 115-120.
44. WECHSLER DA. WISC IV : Wechsler intelligence scale for children, 2005. Échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants, 4^e éd., WISC IV. Paris, Éditions du Centre de psychologie appliquée.
45. WECHSLER DA. WAIS : Wechsler adult intelligence scale, 2008. Échelle d'Intelligence de Wechsler pour adultes, 4^e éd., WAIS IV. Paris, Éditions du Centre de psychologie appliquée.
46. WOZNIAK J, BIEDERMAN J, RICHARDS J. Diagnostic and Therapeutic dilemmas in the management of pediatric-onset bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 2001, *62* (Suppl. 14) : 10-15.
47. WOZNIAK J, FARAONE SV, MICK E et al. A controlled family study of children with DSM-IV bipolar-I disorder and psychiatric comorbidity. *Psychol Méd*, 2010, *40* : 1079-1088.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL ENTRE TROUBLES BIPOLAIRES ET SCHIZOPHRÉNIE

.....

F. Schürhoff

Emil Kraepelin a joué un rôle considérable en séparant schizophrénie et troubles bipolaires sur la base de la symptomatologie et du cours évolutif de la maladie [18]. Inspirées par ce modèle, les classifications internationales telles que le DSM-IV-TR ou la CIM-10 considèrent ces deux troubles comme des pathologies distinctes, complexes, multifactorielles, et définies par un certain nombre de symptômes qui guident le diagnostic différentiel [1, 12]. En pratique clinique, aucun symptôme n'est pathognomonique d'une des deux pathologies et la complexité du diagnostic différentiel réside dans le fait qu'il existe un chevauchement symptomatique important entre troubles bipolaires et schizophrénie. Par exemple, les symptômes dépressifs sont très fréquents chez les patients souffrant de schizophrénie, et des symptômes schneidériens de premier rang peuvent être présents dans un épisode thymique avec caractéristiques psychotiques chez un sujet bipolaire [14, 23]. De même, le classique critère d'évolution censé permettre de différencier les deux troubles n'est pas toujours pertinent puisque certains sujets schizophrènes ont un bon pronostic évolutif [28], alors que certains sujets bipolaires présentent une évolution péjorative de leur trouble [19].

Ainsi le diagnostic différentiel entre troubles bipolaires et schizophrénie est-il particulièrement complexe lors d'un premier épisode psychotique, du fait du chevauchement symptomatique considérable entre les deux entités [6, 20], au point que certains auteurs ont proposé des modèles dans lesquels troubles bipolaires et schizophrénie se trouvent au sein d'un même continuum de sévérité au lieu d'être considérés comme des entités distinctes [10, 27], reflétant ainsi les incertitudes concernant les frontières entre les deux

troubles. Enfin, en début de maladie, le diagnostic différentiel peut être soumis à des biais liés au statut social du patient et/ou aux habitudes diagnostiques du psychiatre. Par la suite, l'analyse des antécédents familiaux, le cours évolutif de la maladie, et la réponse aux traitements permettront d'orienter de manière un peu plus précise le diagnostic.

À partir de ce constat, se sont développées récemment de recherches visant à identifier des biomarqueurs spécifiques à chacune de ces pathologies et susceptibles d'aider précocement au diagnostic différentiel et/ou de fournir des éléments pronostiques sur le cours évolutif de la maladie.

DIFFICULTÉS LIÉES AU DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Les difficultés liées au diagnostic différentiel sont illustrées par de nombreuses études épidémiologiques qui montrent que la stabilité diagnostique des troubles bipolaires et de la schizophrénie dans les premières années de la maladie n'est pas bonne. L'une des plus importantes études prospectives, sur 7 ans [8], montre que 30 p. 100 des sujets initialement diagnostiqués bipolaires sont rediagnostiqués par la suite, le plus souvent avec un diagnostic de schizophrénie et que 17 p. 100 des sujets présentant un diagnostic autre que troubles bipolaires sont ensuite rediagnostiqués avec ce diagnostic. Une autre étude plus récente, réalisée au Danemark à partir de registres nationaux, montre que parmi 4 116 sujets ayant un diagnostic de troubles bipolaires au moment de l'étude, seuls

56,2 p. 100 d'entre eux avaient reçu ce diagnostic à l'issue de leur premier contact avec la psychiatrie [17].

À distance du premier épisode, se fondant sur la symptomatologie et le cours évolutif de la maladie, la stabilité du diagnostic de troubles bipolaires s'avère beaucoup plus importante que celle du diagnostic de schizophrénie [2, 31] pouvant suggérer que les deux troubles sont bien des maladies différentes [31].

De ce fait, la question du diagnostic différentiel et l'étude des similarités et des différences cliniques entre schizophrénie et troubles bipolaires sont des questions cruciales en début de maladie, notamment en présence d'un premier épisode psychotique, car elles vont permettre de guider la prise en charge thérapeutique, lorsque le cours évolutif de la maladie n'est pas encore disponible [3].

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL : L'APPORT DE LA CLINIQUE

Plusieurs études ont tenté d'identifier des variables permettant, lors d'un premier épisode psychotique, de différencier un trouble bipolaire de l'humeur d'une schizophrénie avec comme objectif de guider le clinicien vers le bon diagnostic et vers une prise en charge adaptée médicamenteuse ou psychosociale. Dans le cadre de ces études, un certain nombre de « prédicteurs » ont été suggérés.

Sur le plan clinique, les patients souffrant de schizophrénie présentent, lors du premier épisode, plus de symptômes négatifs primaires [7, 23, 25] et de troubles formels du cours de la pensée [22, 23, 26]. La présence de ces deux types de symptômes, qui apparaissent comme centraux dans les descriptions cliniques de la schizophrénie faites par Kraepelin et Bleuler, semble donc assez spécifique et avoir une bonne valeur prédictive en faveur d'une évolution vers un trouble schizophrénique. À l'inverse, la présence de symptômes positifs lors du premier épisode ne permet pas de discriminer en faveur d'un trouble bipolaire ou d'une schizophrénie. Un ajustement prémorbide de mauvaise qualité est évocateur d'une évolution future vers la schizophrénie [7, 21, 25, 30]. Un mode d'entrée brutal dans la maladie et une durée de psychose sans traitement (*duration of untreated psychosis* [DUP]) plus courte [7, 25] orientent vers un trouble bipolaire de l'humeur, ce qui va dans les sens des données de la littérature montrant un mode d'entrée dans la schizophrénie plus insidieux. De manière moins consensuelle, lors d'un premier épisode psychotique,

la présence de co-morbidités addictives [25], une meilleure réponse au traitement antipsychotique [21], et un âge de début de la maladie plus tardif [5] sont évocateurs d'un trouble bipolaire.

Enfin, on retrouve un certain degré d'homotypie dans les antécédents familiaux, puisque la présence d'antécédents familiaux de troubles affectifs oriente plutôt vers un trouble bipolaire, alors que des antécédents familiaux de psychoses non affectives sont en faveur d'une schizophrénie [5, 7].

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL : L'APPORT DES BIOMARQUEURS

La recherche des biomarqueurs associés aux troubles bipolaires et/ou à la schizophrénie a initialement pris son essor dans le but de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques sous-tendant ces deux pathologies. Il a ensuite été proposé que l'identification de biomarqueurs spécifiques ayant une bonne validité intrinsèque (sensibilité, spécificité), et une bonne valeur prédictive positive (VPP) pourrait guider le diagnostic différentiel en début de maladie. L'identification de ces biomarqueurs n'en est qu'à ses débuts et, à l'heure actuelle, force est de constater qu'aucun d'entre eux n'est utilisé en pratique courante comme aide au diagnostic différentiel, ni comme facteur pronostique. Cela s'explique en partie par leur non-spécificité, et la question du diagnostic différentiel reste, de nos jours, exclusivement basée sur l'examen clinique, l'anamnèse et l'étude des antécédents familiaux.

Parmi les biomarqueurs les plus étudiés, on retrouve ceux issus des travaux de biologie moléculaire et ceux issus des travaux portant sur l'imagerie cérébrale structurale et fonctionnelle.

Apport de la génétique

Schizophrénie et troubles bipolaires sont des pathologies à déterminisme complexe dans lesquelles interviennent des facteurs génétiques et environnementaux interagissant entre eux. Sur le plan génétique, les études de biologie moléculaire suggèrent que de nombreux facteurs de vulnérabilité génétique sont communs aux deux pathologies, ou plus précisément que des facteurs de vulnérabilité génétique seraient associés à des dimensions symptomatiques communes aux deux troubles [9]. Toutefois, aucun

des polymorphismes de gènes étudiés jusqu'à présent ne constitue un facteur de risque spécifique pour une pathologie donnée. Il est plus vraisemblable que des gènes de vulnérabilité soient associés à des domaines psychopathologiques partagés par schizophrénie et troubles bipolaires. Ainsi, certains gènes pourraient avoir un effet prédominant sur le phénotype bipolaire (par exemple, *DAOA*, *BDNF*), d'autres sur le phénotype schizophrénique (par exemple, *DTNBP1*), enfin d'autres sur un phénotype mixte « schizo-affectif » (par exemple, *DISC1* ou *NRG1*). À l'heure actuelle, ces données de génétique doivent être interprétées avec précaution et ne sont pas utilisées en routine pour aider au diagnostic différentiel.

Apport de l'imagerie

L'existence d'anomalies structurales et fonctionnelles en imagerie cérébrale est clairement démontrée à la fois dans le trouble bipolaire et dans la schizophrénie, et ce dès le début de la maladie [11, 24, 29]. Les études d'imagerie structurale ont montré que troubles bipolaires et schizophrénie pourraient présenter des spécificités. Par exemple, la diminution du volume de substance grise totale et l'élargissement des ventricules latéraux semblent plus importants dans la schizophrénie [11] alors que l'on retrouve de manière plus spécifique une réduction du volume de substance blanche et une augmentation de la taille de l'amygdale dans les troubles bipolaires [4]. Au niveau sous-cortical, on note dans la schizophrénie une diminution des volumes du striatum, du thalamus, de l'hippocampe et de l'amygdale [13] alors que, dans les troubles bipolaires, ce sont les structures impliquées dans la régulation des émotions comme le système limbique qui sont augmentées de volume [15]. En imagerie fonctionnelle, les résultats obtenus sont contradictoires et n'identifient pas d'anomalies spécifiques à l'une des deux pathologies [24, 29]. Ces résultats sont à considérer avec prudence car la majorité des études ne comparent pas directement des sujets bipolaires et schizophrènes, mais sont le plus souvent des études cas-témoins. De plus, ces biomarqueurs issus de l'imagerie peuvent être influencés par des facteurs de confusion tels que l'état clinique et l'âge des sujets, les traitements, ou encore la durée d'évolution [16].

CONCLUSION

En l'état actuel des connaissances, une attention toute particulière devra être portée sur l'identification

de symptômes négatifs et de troubles du cours de la pensée qui semblent pouvoir orienter le diagnostic différentiel en faveur d'une schizophrénie. Cependant, la question du diagnostic différentiel entre schizophrénie et troubles bipolaires nécessite des études complémentaires visant à identifier les points communs et les spécificités non seulement cliniques, mais aussi neurobiologiques des deux troubles.

À l'avenir, il est probable que les avancées dans les techniques d'imagerie et de biologie moléculaire vont produire des informations importantes susceptibles d'orienter le diagnostic différentiel mais, pour l'heure, celui-ci reste exclusivement clinique.

Enfin, en présence d'un premier épisode psychotique, l'identification de variables, contribuant à affiner le diagnostic différentiel entre troubles bipolaires et schizophrénie, passe par une réflexion portant sur la conceptualisation des troubles psychotiques affectifs et non affectifs en termes dimensionnel et catégoriel. Psychose unique ou psychoses multiples ? Cette question clinique semble essentielle pour répondre à celle du diagnostic différentiel entre troubles bipolaires de l'humeur et schizophrénie.

RÉFÉRENCES

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed., text revision. Washington, American Psychiatric Association, 2000.
2. AMIN S, SINGH SP, BREWIN J et al. Diagnostic stability of first-episode psychosis. Comparison of ICD-10 and DSM-III-R systems. *Br J Psychiatry*, 1999, 175 : 537-543.
3. ANDREASEN NC, ARNDT S, ALLIGER R et al. Symptoms of schizophrenia. Methods, meanings, and mechanisms. *Arch Gen Psychiatry*, 1995, 52 : 341-351.
4. ARNONE D, CAVANAGH J, GERBER D et al. Magnetic resonance Imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia : meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 2009, 195 : 194-201.
5. BENABARRE A, VIETA E, COLOM F et al. Bipolar disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia : epidemiologic, clinical and prognostic differences. *Eur Psychiatry*, 2001, 16 : 167-172.
6. BROMET EJ, JANDORF L, FENNIG S et al. The Suffolk County Mental Health Project : demographic, pre-morbid and clinical correlates of 6-month outcome. *Psychol Med*, 1996, 26 : 953-962.
7. BROMET EJ, NAZ B, FOCHTMANN LJ et al. Longitudinal diagnostic stability and outcome in recent first-episode cohort studies of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 2005, 31 : 639-649.
8. CHEN YR, SWANN AC, JOHNSON BA. Stability of diagnosis in bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis*, 1998, 186 : 17-23.
9. CRADDOCK N, O'DONOVAN MC, OWEN MJ. Genes for schizophrenia and bipolar disorder ? Implications for psychiatric nosology. *Schizophr Bull*, 2006, 32 : 9-16.

10. CROW TJ. The continuum of psychosis, one human gene, and not much else – the case for homogeneity. *Schizophr Res*, 1995, *17* : 135-145.
11. DE PERI L, CRESCINI A, DESTI G et al. Brain structural abnormalities at the onset of schizophrenia and bipolar disorder : a meta-analysis of controlled magnetic resonance imaging studies. *Curr Pharm Des*, 2012, *18* : 486-494.
12. FIRST MB, SPITZER RL, GIBBON M, WILLIAMS JBW. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorder-research version-patient edition. SCID-I/P. New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research Department, 1996.
13. GLAHN DC, LAIRD AR, ELLISON-WRIGHT I et al. Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia : application of anatomic likelihood estimation and network analysis. *Biol Psychiatry*, 2008, *64* : 774-781.
14. HAFNER H, MAURER K, TRENDLER G et al. The early course of schizophrenia and depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2005, *255* : 167-173.
15. HAJEK T, KOPECEK M, KOZENY J et al. Amygdala volumes in mood disorders – meta-analysis of magnetic resonance volumetry studies. *J Affect Disord*, 2009, *115* : 395-410.
16. HOUEYOU J, WESSA M, DOUAUD G et al. Increased white matter connectivity in euthymic bipolar patients : diffusion tensor tractography between the subgenual cingulate and the amygdalo-hippocampal complex. *Mol Psychiatry*, 2007, *12* : 1001-1010.
17. KESSING LV. Diagnostic stability in bipolar disorder in clinical practise as according to ICD-10. *J Affect Disord*, 2005, *85* : 293-299.
18. KRAEPELIN E. *Dementia praecox and paraphrenia* (1919). Translated by RM Barclay. Huntington, Robert E. Krieger Publishing, 1971 : 282-329.
19. LEE AS, MURRAY RM. The long-term outcome of Maudsley depressives. *Br J Psychiatry*, 1988, *153* : 741-751.
20. PINI S, DE QUEIROZ V, DELL'OSSO L et al. Cross-sectional similarities and differences between schizophrenia, schizoaffective disorder and mania or mixed mania with mood-incongruent psychotic features. *Eur Psychiatry*, 2004, *19* : 8-14.
21. RAMIREZ N, ARRANZ B, SALAVERT J et al. Predictors of schizophrenia in patients with a first episode of psychosis. *Psychiatry Res*, 2010, *175* : 11-14.
22. RICCA V, GALASSI F, LA MALFA G et al. Assessment of basic symptoms in schizophrenia, schizoaffective and bipolar disorders. *Psychopathology*, 1997, *30* : 53-58.
23. ROSEN C, GROSSMAN LS, HARROW M et al. Diagnostic and prognostic significance of Schneiderian first-rank symptoms : a 20-year longitudinal study of schizophrenia and bipolar disorder. *Compr Psychiatry*, 2011, *52* : 126-131.
24. SACKHEIM HA, PROBOVNIK I, APTER S. Regional blood flow in affective disorders : relation to phenomenology and effects of treatment. In : R Takahashi, P Flor-Henry, J Gruzelier et al. *Cerebral dynamics, laterality and psychopathology*, Holling-Head, Elsevier Science, 1999 : 477-492.
25. SCHWARTZ JE, FENNING S, TANENBERG-KARANT M et al. Congruence of diagnoses 2 years after a first-admission diagnosis of psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 2000, *57* : 593-600.
26. TAYLOR MA. Are schizophrenia and affective disorder related ? A selective literature review. *Am J Psychiatry*, 1992, *149* : 22-32.
27. TSUANG MT, STONE WS, FARAONE SV. Toward reformulating the diagnosis of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2000, *157* : 1041-1050.
28. VAN OS J, KAPUR S. Schizophrenia. *Lancet*, 2009, *374* : 635-645.
29. VITA A, BRESSI S, PERANI D et al. High-resolution SPECT study of regional cerebral blood flow in drug-free and drug-naïve schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 1995, *152* : 876-882.
30. WERRY JS, MCCLELLAN JM, CHARD L. Childhood and adolescent schizophrenic, bipolar and schizoaffective disorders : a clinical and outcome study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1991, *30* : 457-465.
31. WINOKUR G, MONAHAN P, CORYELL W et al. Schizophrenia and affective disorder – distinct entities or continuum ? An analysis based on a prospective 6-year follow-up. *Compr Psychiatry*, 1996, *37* : 77-87.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL ENTRE LES TROUBLES BIPOLAIRES ET LES TROUBLES DE LA PERSONNALITÉ (BORDERLINE, NARCISSIQUE, PARANOÏAQUE)

.....

F. Jost

ÉTUDES ASSOCIANT TROUBLES DE LA PERSONNALITÉ ANTISOCIALE ET TROUBLES BIPOLAIRES

Les troubles de la personnalité du cluster B et les troubles bipolaires ont en commun un trouble de l'impulsivité, point commun entre les comportements suicidaires, l'abus de substances et les comportements antisociaux. Ces caractéristiques sont plus sévères si ces deux troubles sont associés.

L'étude de Swann [15] a en effet mis en évidence que les patients souffrant d'un trouble bipolaire et cotant pour un trouble de la personnalité antisociale présentent une augmentation des comportements addictifs, suicidaires et criminels, un début plus précoce de la bipolarité, une récurrence et une prédominance des épisodes maniaques, seulement dans les tests comportementaux et non dans les questionnaires cliniques. En effet, les patients avec un trouble bipolaire d'intensité moyenne répondent en période d'euthymie normalement, compensant probablement l'augmentation de leur impulsivité aux réponses rapides.

Ces deux troubles ont chacun une prévalence de 3 p. 100. Ainsi, s'ils sont indépendants, leur co-occurrence devrait être rare (0,09 p. 100). Or la prévalence de leur association paraît cliniquement plus élevée. Ils pourraient être considérés comme appartenant au même trouble devant un début précoce, un

chevauchement de signes cliniques, une association familiale dans les études familiales et de jumeaux, l'existence de comportements suicidaires et d'abus de substances. De plus, 10 p. 100 des patients bipolaires ont un trouble de la personnalité antisociale, ce qui est plus élevé que le taux attendu. En revanche, l'analyse du fonctionnement de l'impulsivité diffère entre les deux troubles.

Ainsi entre troubles bipolaires et troubles de la personnalité antisociale, le noyau « impulsivité » peut-il illustrer un continuum, mais tout aussi représenter des maladies partageant certes des traits cliniques communs avec des mécanismes différents, et se combinant dans les cas les plus sévères [8, 9].

ÉTUDES ASSOCIANT LES TROUBLES DE LA PERSONNALITÉ BORDERLINE ET LES TROUBLES BIPOLAIRES

Le trouble *borderline* de la personnalité dans son rapport avec les troubles bipolaires est le trouble de la personnalité qui a fait l'objet du plus grand nombre d'études, plus de 200 articles en 10 ans, ce qui conduit à reconsidérer le trouble de la personnalité limite comme un concept valide. Sa position dans les troubles de la personnalité de l'axe II a été remise en cause dans le DSM-5.

L'étude NERSARC en 2008 montre que le diagnostic « vie entière » du trouble *borderline* de la personnalité serait de 50 p. 100 chez les bipolaires I, de 23 p. 100 dans les autres troubles psychiatriques et de 6 p. 100 en population générale [7]. De même, il est assez établi que la prévalence des troubles bipolaires chez les sujets présentant un trouble *borderline* de la personnalité se situe entre 7 et 15 p. 100.

Des études génétiques [11, 13] ont mis en évidence une association significative pour la dimension « instabilité affective » chez des jumeaux avec trouble de la personnalité *borderline*. Les troubles *borderline* de la personnalité présentent de façon assez spécifique des antécédents d'événements traumatiques durant l'enfance. La prise en compte de ce facteur de risque augmente les facteurs génétiques. Plus spécifiquement, les événements stressants précoces pourraient avoir un impact à long terme sur l'expression des gènes via les régulations épigénétiques. Ainsi l'exposition prénatale à la dépression de la mère ou la désintégration de l'image des référents clés durant l'enfance pourraient-elles modifier le niveau de méthylation (et donc d'expression) des récepteurs glucocorticoïdes, ce qui aurait un impact sur les modalités d'attachement, puis la réponse comportementale de l'enfant et plus tard de l'adulte [6].

La présence de critères *borderline* rend difficile et retarde le diagnostic de trouble bipolaire, en particulier : le trouble bipolaire II cyclothymique, la cyclothymie (instabilité de l'humeur + épisodes dépressifs majeurs récurrents) et les formes avec cycles rapides et plus encore ultrarapides.

L'analyse vie entière d'un spectre de l'humeur (humeur, pensées, énergie, rythmes et fonctions végétatives, MOODS-SR) montre des scores plus élevés chez les patients *borderline* comparativement aux sujets sains, des scores « humeur dépressive » et « cognitions dépressives » plus élevés dans les troubles *borderline* que dans les troubles unipolaires, mais il n'y a pas de différence significative entre les troubles *borderline* et bipolaires [5]. Une autre étude a mis en évidence que le critère liant de façon significative les troubles *borderline* et les troubles bipolaires est représenté par « l'instabilité affective » avec une instabilité de l'humeur, des relations interpersonnelles et de l'image de soi, une sensation de vide chronique et de la colère. En revanche, le critère *borderline* « impulsivité » avec impulsivité, comportements suicidaires, évitement de l'abandon, idéation paranoïde n'est pas associé au trouble bipolaire II [4].

Le chevauchement de certains critères cliniques pousse à redéfinir les limites entre troubles dépressifs atypiques, troubles bipolaires II et trouble *borderline* de la personnalité. L'épisode dépressif majeur atypique se définit par une humeur très réactive (humeur cassante devant des événements concrets et potentiellement positifs), une sensibilité interpersonnelle particulière avec une vulnérabilité à la critique et au rejet, des symptômes végétatifs réversibles avec augmentation de l'appétit et hypersomnie. Une étude préliminaire de H. Akiskal et al. montre que l'aspect atypique des épisodes dépressifs est lié à une dysrégulation du tempérament affectif, ce qui expliquerait le premier diagnostic erroné de troubles *borderline* chez ces patients ayant en fait des troubles de l'humeur, ce qui représenterait jusqu'à 72 p. 100 du spectre bipolaire. Cette co-morbidité en vie entière est également retrouvée avec d'autres troubles du cluster B, du cluster C et des troubles anxieux [1, 12]. Déjà le concept de « dysphorie hystérique » décrivait des patients déprimés (le plus souvent des femmes), ayant une forte intolérance au rejet, surtout dans les relations sentimentales.

Les patients souffrant d'un épisode dépressif majeur atypique mais ayant les critères du trouble *borderline* présentent plus fréquemment des troubles de la personnalité de type narcissique, dépendante, évitante et un tempérament cyclothymique. Ce tempérament fait le trait d'union entre les troubles de l'humeur et les troubles de la personnalité *borderline*. Les relations interpersonnelles fortes et instables, le trouble de l'identité, les efforts pour éviter un abandon, imaginaire ou réel, sont le lien entre traits évitants, dépendants et le trouble de la personnalité *borderline*. La personnalité narcissique serait liée aux troubles de l'humeur par l'impulsivité et la personnalité histrionique serait caractérisée par des relations interpersonnelles (affectives en particulier) fortes et instables. La labilité de l'humeur, l'hostilité, les traits anxieux, évitants et sensitifs, ces tempéraments et traits de personnalité sont liés au tempérament cyclothymique [10]. Pour certains auteurs, les troubles *borderline* de la personnalité sont des cycles ultrarapides prolongés ressemblant de près aux descriptions classiques de la cyclothymie [2]. Dans une étude récente, la présence de symptômes hypomaniaques augmente le risque de traits de personnalités narcissiques et histrioniques chez des jeunes adultes suicidants [14].

Si l'on se réfère au DSM-IV, la labilité émotionnelle permet de différencier le trouble bipolaire II et le trouble de la personnalité *borderline* (le seul

ayant ce critère). Même si dans l'étude prospective du NIMH (National Institute of Mental Health) sur les troubles dépressifs, le facteur « labilité émotionnelle » serait prédictif d'un futur trouble bipolaire II [3]. Toutefois, l'étude de C. Henry et al. a mis en évidence différents types de labilités affectives. Les passages de l'euthymie à la colère ou l'anxiété sont ceux des troubles *borderline* ; les passages de l'euthymie à l'élation ou la dépression sont ceux du trouble bipolaire [8].

En résumé, le trouble de la personnalité *borderline* et le trouble bipolaire (TB) partagent une instabilité de l'humeur, une sensibilité interpersonnelle forte, un sex-ratio proche de 1, une récurrence des épisodes dépressifs, un taux de suicide entre 10 et 15 p. 100, des co-morbidités anxieuses et addictives, une cyclothymie, des troubles de la personnalité (narcissique, évitante, dépendante, une augmentation de l'attachement insécurisé lors des épisodes dépressifs majeurs).

Ils se différencient par un âge de début plus précoce chez TB, un fonctionnement cognitif particulier dans l'enfance, des changements d'humeur plus objectivables et spontané chez TB, davantage soumis à des facteurs déclenchant pour les troubles de la personnalité *borderline*, des phases euphoriques chez les TB, irritables chez les troubles de la personnalité *borderline* (et TB si sous antidépresseurs), une impulsivité et une prise de risque chronique pour les troubles de la personnalité *borderline*, une co-morbidité trouble panique, agoraphobie, phobie sociale, boulimie (lors d'épisodes dépressifs) pour les TB, des idées suicidaires et tentatives de suicides lors des épisodes dépressifs pour le TB, en fonction des facteurs déclenchants pour les troubles de la personnalité *borderline*, des automutilations fréquentes pour les troubles de la personnalité *borderline*, un sentiment de tristesse, une diminution du besoin de sommeil, une tachypsychie lors l'élation de l'humeur ou sous antidépresseurs pour les TB, un sentiment de vide, une tachypsychie anxieuse, des antécédents familiaux de troubles de l'humeur chez le TB, des antécédents de maltraitance chez les troubles de la personnalité *borderline*, un trouble de l'attachement de type évitant avec peur du rejet chez le TB mais peur de l'abandon chez le trouble de la personnalité *borderline*.

TABLEAU 13-I. – Troubles de la personnalité : approche catégorielle.

<i>Cluster A</i> : personnalités « excentriques » – Dimensions cognitives Personnalités paranoïaque, schizoïde, schizotypique Présentation désuète, excentrique, pensées et idées anormales, paroles et actes étranges, difficultés à être en relation avec les autres
<i>Cluster B</i> : personnalités « dramatiques » – Dimensions externalisées Personnalités histrionique, antisociale, narcissique, <i>borderline</i> Actes sur le mode dramatique, émotionnel, difficulté avec le comportement impulsif (les conséquences), passages à l'acte et dépassement des normes sociales plus fréquents, hostilité envers les autres ou eux-mêmes plus fréquentes
<i>Cluster C</i> : personnalités « anxieuses » – Dimensions internalisées Personnalités obsessionnelle-compulsive, dépendante, évitante Souvent anxieux, craintif, excessivement effrayé par les relations, les interactions sociales et la perte de contrôle

TABLEAU 13-II. – Critères diagnostiques des tempéraments selon H. Akiskal [1].

I. Tempérament cyclothymique

1. Début précoce indéterminé, avant 21 ans
2. Cycles courts intermittents avec euthymie peu fréquente
3. Troubles biphasiques caractérisés par des oscillations brutales d'une phase à l'autre avec des manifestations subjectives et comportementales
4. Manifestations subjectives : léthargie alternant avec euthymie, pessimisme et ruminations alternant avec optimisme et attitudes insouciantes, obtusion mentale alternant avec une pensée aiguë et créative, estime de soi incertaine oscillant entre une faible confiance en soi et une confiance excessive mégalomaniaque
5. Manifestations comportementales (de meilleure valeur diagnostique) : hypersomnie alternant avec un besoin réduit de sommeil, repli introvertisif alternant avec une recherche sociale désinhibée, restriction de la production verbale alternant avec logorrhée, pleurs inexplicables alternant avec des plaisanteries et facéties excessives, irrégularité qualitative et quantitative marquée dans la productivité associée à des horaires inhabituellement élevés de travail

II. Tempérament hyperthymique

1. Début précoce indéterminé, avant 21 ans
2. Traits hypomaniaques sub-syndromiques intermittents avec euthymie rare
3. Courts dormeurs habituels (6 heures, même le week-end)
4. Dénégation excessive
5. Traits de personnalité hypomaniaque : irritable, gai, trop optimiste ou exubérant ; naïf, trop confiant, assuré vantard, emphatique ou mégalomaniaque ; vigoureux, entreprenant, imprévoyant, prodigue, impulsif ; bavard ; chaleureux, avide de contact, extraverti ; intrusif, se mêlant de tout ; désinhibé, avide de sensations, avec promiscuité

(suite)

Tableau 13-II. – (suite).

III. *Tempérament dysthymique subaffectif*

1. Début précoce indéterminé, avant 21 ans
2. Dépression intermittente de faible intensité, non secondaire à une pathologie non affective
3. Hypersomnolence inhabituelle (9 heures par jour)
4. Tendance à broyer du noir, anhédonie, inertie psychomotrice (pire le matin)
5. Traits de personnalité dépressive : sombre, pessimiste, sans humour, incapable de s'amuser ; calme, silencieux, passif et indécis ; sceptique, hypercritique et plaintif ; préoccupations et ruminations ; consciencieux et discipliné ; autocritique, reproches et péjorations de soi-même ; préoccupation pour son inadéquation, les échecs et les événements négatifs jusqu'à la jubilation morbide de ses propres échecs

IV. *Tempérament irritable*

1. Début précoce indéterminé, avant 21 ans
2. Habituellement d'humeur changeante, irritable et colérique avec euthymie peu fréquente
3. Tendance à ruminer, à broyer du noir
4. Hypercritique et plaintif
5. Mauvaises plaisanteries
6. Obstructionnisme
7. Agitation dysphorique
8. Impulsivité
9. Ne remplit pas les critères de personnalité antisociale, de troubles déficitaires résiduels de l'attention ou de troubles épileptiques

RÉFÉRENCES

1. AKISKAL HS. Subaffective disorders : dysthymic, cyclothymic and bipolar II disorders in the "borderline" realm. *Psychiatr Clin North Am*, 1981, 4 : 25-46.
2. AKISKAL HS, DJENDEREDJIAN AM, ROSENTHAL RH. Cyclothymic disorder : validating criteria for inclusion in the bipolar affective group. *Am J Psychiatry*, 1977, 134 : 1227-1233.
3. AKISKAL HS, MASER JD, ZELLER PJ. Switching from "unipolar" to bipolar II. An 11-year prospective study of

clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry*, 1995, 52 : 114-123.

4. Benazzi F. Borderline personality-bipolar spectrum relationship. *Prog Neuropsychopharmacological Biol Psychiatry*, 2006, 30 : 66-74.
5. BERROCAL C, RUIZ MORENO MA, RANDO MA et al. Borderline personality disorder and mood spectrum. *Psychiatry Res*, 2008, 159 : 300-307.
6. CHAMPAGNE FA, CURLEY JP. Epigenetic mechanisms mediating the long-term effects of maternal care on development. *Neurosci Biobehav Rev*, 2009, 33 : 593-600.
7. GRANT BF, CHOU SP, GOLDSTEIN RB et al. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM IV borderline personality disorder : results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*, 2008, 69 : 533-545.
8. HENRY C, MITROPOULOU V, NEW AS et al. Affective instability and impulsivity in borderline and bipolar II disorders : similarities and differences. *J Psychiatr Res*, 2001, 35 : 307-312.
9. KAY JH, GOLDBERG JF, RAMIEREZ PM, RITZLER BA. Impact of axe II comorbidity on the course of bipolar illness in men : a retrospective chart review. *Bipolar Disord*, 2002, 4 : 237-242.
10. MACKINON DF, PIES R. Affective instability as rapid cycling : theoretical and clinical implications for borderline personality and bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord* 2006, 8 : 1-14.
11. NEMODA Z, LYONS-RUTH K, SZEKELY A et al. Association between dopaminergic polymorphisms and borderline personality traits among at risk young adults and psychiatric inpatients. *Behav Brain Funct*, 2010, 6 : 4.
12. PERUGI G, AKISKAL HS, LATTANZI L. The high prevalence of "soft" bipolar (II) features in atypical depression. *Compr Psychiatry*, 1998, 39 : 63-71.
13. PERUGI G, FORNARO M, AKISKAL HS. Are atypical depression, borderline personality disorder and bipolar II disorder overlapping manifestations of common cyclothymic diathesis ? *World Psychiatry*, 2011, 10 : 45-51.
14. SHAHAR G, SCOTTI MA, RUDD MD. Hypomanic symptoms predict an increase. *In* : T Shea, S Yen, ME Pagano et al. Associations in the course of personality disorders and axe I disorders over time. *J Abnorm Psychol*, 2004, 113 : 499-508.
15. SWANN AC. Antisocial personality and bipolar disorder : interactions in impulsivity and course of illness. *Neuropsychiatry (Lond)*, 2011, 6 : 599-610.

FORMES CLINIQUES

.....

TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ L'ENFANT

.....

N. Franc et D. Purper-Ouakil

Le trouble bipolaire à début précoce est une entité diagnostique dont le statut nosographique fait l'objet de controverses. En effet, la manie de l'enfant a des caractéristiques cliniques la différenciant par certains aspects de l'épisode maniaque caractéristique de l'adulte, ce qui soulève la question des frontières diagnostiques entre manie et d'autres types de dysrégulations affectives. Parmi celles-ci, les difficultés de régulation émotionnelle, souvent associées à des troubles du comportement perturbateur tels que le trouble déficit d'attention/hyperactivité et le trouble oppositionnel avec provocation, posent des problèmes de diagnostic différentiel délicat avec le trouble bipolaire. Certains auteurs proposent de différencier ces troubles émotionnels sous le terme de « dysrégulation sévère de l'humeur » ou « trouble dysrégulation de l'humeur avec comportement perturbateur ». Ce chapitre propose une mise au point relative aux aspects développementaux de la clinique des troubles bipolaires.

ASPECTS CLINIQUES

Selon les critères du DSM-IV, la manie est un épisode distinct marqué par une élation de l'humeur ou une irritabilité anormales associées à la présence d'autres symptômes de manie (idées de grandeur, diminution du besoin de sommeil, logorrhée, fuite des idées, distractibilité, augmentation des activités centrées sur un but, engagement excessif dans des activités agréables mais à potentiel dommageable). Les critères de durée sont de 7 jours pour l'épisode maniaque, 4 jours pour l'épisode hypomaniaque. La catégorie trouble bipolaire « non spécifié » (NS), est plus hétérogène : elle regroupe par exemple des sujets ayant des symptômes maniaques ne correspondant pas aux critères de durée ou de sévérité. Certains auteurs

proposent de réserver le diagnostic de trouble bipolaire non spécifié à des cycles de symptômes thymiques ou d'irritabilité d'au moins 4 heures avec un début des troubles identifiables, pour le distinguer de l'irritabilité chronique accompagnant d'autres troubles de l'humeur et du comportement [15]. Par ailleurs, les critères diagnostiques de la manie, identiques quel que soit l'âge du sujet, n'intègrent pas les aspects développementaux des symptômes. Or, des particularités dans l'expression clinique des symptômes maniaques ont été décrites chez l'enfant et l'adolescent.

Plusieurs facteurs ont contribué à l'augmentation de diagnostic de trouble bipolaire en population pédiatrique au cours des dernières années. Les études rétrospectives ont montré qu'environ 60 p. 100 de sujets bipolaires décrivent un début de symptômes dans l'enfance ou l'adolescence et que les délais diagnostiques sont généralement longs. Les études en population clinique publiées vers le milieu des années 1990 ont mis l'accent sur les particularités de la manie de l'enfant et sa possible sous-évaluation. En 1994, B. Geller a montré que 32 p. 100 des enfants ayant un épisode dépressif majeur répondaient aux critères d'un trouble bipolaire I ou II [11]. Elle caractérise la manie de l'enfant par la présence d'une élation de l'humeur, mais insiste sur la possibilité de cycles rapides, voire ultrarapides avec plusieurs changements de polarité par jour, avec des symptômes ne débutant pas nécessairement en même temps. L'épisodicité du trouble bipolaire est ainsi remise en cause chez l'enfant et l'adolescent [12].

J. Wozniak [35] et J. Biederman [3] vont plus loin dans l'élargissement du phénotype bipolaire chez l'enfant puisque, pour ces auteurs, le trouble bipolaire pédiatrique se caractérise en premier lieu par la présence d'une irritabilité chronique, sans que l'élévation de l'humeur ou les idées de grandeur soient nécessairement présentes. Cette conception va non seulement à l'encontre de

l'épisodicité du trouble bipolaire chez le sujet jeune, mais induit un changement dans la nature même des symptômes cardinaux de la manie pédiatrique.

Ces publications sont arrivées dans un contexte particulier aux États-Unis où un diagnostic de bipolarité permet d'élargir l'accès aux soins pour des enfants et adolescents ayant des troubles sévères du comportement et de la régulation émotionnelle, avec de fréquents épisodes d'agressivité réactive et pour lesquels les dispositifs thérapeutiques adaptés aux troubles du comportement perturbateur (trouble déficit d'attention/hyperactivité, trouble oppositionnel avec provocation, trouble des conduites) s'avèrent insuffisants. Le diagnostic de trouble bipolaire y a ainsi connu une expansion significative à travers la rapide diffusion d'un phénotype « élargi » de la manie pédiatrique, non épisodique et/ou caractérisée par une labilité thymique [23]. D'autres facteurs ont probablement contribué à l'engouement pour le diagnostic de trouble bipolaire : la couverture médiatique, une meilleure acceptation du diagnostic par les patients et leurs familles (moins stigmatisant et culpabilisant que celui de trouble des conduites par exemple).

Cependant, cette conception large de la manie de l'enfant a fait l'objet de critiques. Par exemple, pour R. Klein, le caractère épisodique des symptômes est nécessaire au diagnostic de bipolarité devant une irritabilité et/ou des idées de grandeur [16]. Les différences entre les États-Unis et les pays européens, où le diagnostic de trouble bipolaire pédiatrique est moins fréquent, pourraient refléter des différences dans l'organisation des soins, mais sont possiblement aussi en rapport avec des différences dans les classifications diagnostiques : le DSM-IV requiert la présence d'un épisode maniaque ou d'un épisode dépressif et d'un épisode hypomaniaque pour retenir le diagnostic de trouble bipolaire, alors que la CIM-10 nécessite au moins deux épisodes de manie et un épisode dépressif [1].

Parmi les conclusions d'un groupe de travail consacré au trouble bipolaire chez l'enfant, le diagnostic de trouble bipolaire en population pédiatrique, en dehors des rares cas typiques, reste soumis à l'épreuve de l'évolution des symptômes dans le temps ; il doit donc être périodiquement réévalué [24]. Il semble que, comme c'est le cas dans d'autres troubles de l'humeur, la symptomatologie maniaque soit plus indifférenciée chez les plus jeunes et se précise avec l'âge. Les variations développementales de l'expression des symptômes rendent le diagnostic de trouble bipolaire difficile avant la puberté. Les études longitudinales permettront probablement de mieux comprendre quels symptômes précoces sont prédictifs d'une stabilité du phénotype bipolaire.

ÉPIDÉMIOLOGIE

En 10 ans, l'incidence des nouveaux diagnostics de trouble bipolaire en population pédiatrique a été multipliée par 40 aux États-Unis [23] et la même tendance à l'augmentation de ce diagnostic a été constatée pour les enfants et adolescents ayant été hospitalisés [5]. Les études de prévalence en population générale donnent une estimation 1 p. 100 à 1,4 p. 100 de troubles bipolaires chez l'adolescent [17] mais, avant 12 ans, il n'y a pas de données épidémiologiques fiables. Dans l'étude de référence STEP-BD, l'âge de début était inférieur à 13 ans dans 28 p. 100 et entre 13 et 18 ans pour 38 p. 100 des participants [26].

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Trouble déficit d'attention/hyperactivité

Les points communs entre trouble déficit d'attention/hyperactivité (TDAH) et manie de l'enfant dépendent de la définition du phénotype maniaque. Cependant, même dans les formes typiques de manie, certains symptômes recourent ceux du TDAH. Il s'agit de l'instabilité motrice, de l'impulsivité, de la logorrhée, de la distractibilité, des troubles du sommeil. L'existence d'une évolution épisodique, d'un début des troubles identifiable et la présence de symptômes plus spécifiques de manie (caractéristiques psychotiques, idées de grandeur, hypersexualité, suicidalité) oriente le diagnostic vers le trouble bipolaire. Dans le trouble bipolaire, l'hyperactivité est orientée vers un but, ce qui n'est pas le cas dans le TDAH, et les troubles du sommeil sont caractérisés par une réduction globale de la durée de sommeil alors que, dans le TDAH, il s'agit généralement d'une résistance au coucher [28]. Les études familiales montrent des prévalences augmentées de TDAH chez les enfants de bipolaires, même lorsque les troubles du comportement sont contrôlés (23,5 versus 8,4 p. 100 chez les parents ayant d'autres troubles psychiatriques et 4,2 p. 100 chez les enfants de témoins) [14]. Les évaluations des apparentés de premier degré d'enfants ayant un TDAH montre 2,6 p. 100 de troubles bipolaires contre 1,3 p. 100 chez les témoins dans une méta-analyse de cinq études [10]. Les relations entre TDAH et trouble bipolaire à début précoce vont dans le sens de troubles distincts possiblement

co-morbides. Les taux de co-morbidité sont très variables et dépendent de la définition du phénotype de manie. Ils vont de 11 à 98 p. 100 de TDAH chez les enfants et adolescents bipolaires avec une méta-analyse rapportant un taux de 62 p. 100 [17]. Le trouble bipolaire chez les enfants ayant un TDAH varie entre 2 et 11 p. 100 environ ; il était de 2,4 p. 100 à l'évaluation initiale de l'étude multimodale de traitement MTA, une étude de référence pour le traitement du TDAH, sans augmentation significative au cours de la réévaluation à 8 ans [22]. Une étude récente ayant des procédures strictes pour le diagnostic différentiel et tenant compte de l'évolution dans le temps des symptômes, met en évidence une co-morbidité de 16,5 p. 100 dans un échantillon clinique d'enfants de 6 à 12 ans sélectionnée pour qu'une majorité ait des scores élevés de manie à l'évaluation de dépistage [2]. Ce taux, inférieur à ce qui était attendu, va à l'encontre de l'hypothèse du TDAH comme facteur de risque de bipolarité, la co-morbidité étant possiblement liée à l'appartenance à une population clinique mais pas aux symptômes de TDAH en soi.

Les études de suivi donnent des chiffres très variables pour les taux de conversion du TDAH en trouble bipolaire, dépendants de la définition du phénotype maniaque : dans la cohorte de Manuzza [21], l'incidence du trouble bipolaire n'était pas significative, mais les taux sont autour de 22 à 23 p. 100 dans certaines séries cliniques [3, 32].

Irritabilité chronique et dysrégulation sévère de l'humeur

La dysrégulation sévère de l'humeur (*severe mood dysregulation* [SMD]) est un concept clinique proposé par E. Leibenluft [18, 19] pour différencier les difficultés émotionnelles chroniques du trouble bipolaire. Le terme proposé par le groupe de travail du DSM-5 est *disruptive mood dysregulation disorder* (trouble dysrégulation de l'humeur avec comportement perturbateur). Ses caractéristiques principales sont :

- une humeur chroniquement anormale définie par la présence d'une irritabilité, de colère ou de tristesse, présents presque la plupart du temps ;
- une hyperexcitabilité nécessitant la présence d'au moins trois symptômes parmi les suivants : insomnie, instabilité/nervosité, distractibilité, fuite des idées, débit verbal rapide, style intrusif des relations interpersonnelles ;

- une hyperréactivité aux stimuli négatifs, caractérisée par un minimum de trois crises de colère par semaine.

Parmi les autres critères proposés pour caractériser le SMD, citons le début des troubles avant 12 ans, la durée d'évolution d'au moins un an et le retentissement fonctionnel dans au moins deux domaines de la vie.

Si la qualité négative de l'humeur du SMD peut comprendre la colère, la tristesse et l'irritabilité, c'est l'irritabilité chronique qui en constitue la dimension centrale [30]. Dans le SMD, celle-ci n'est pas forcément associée à une opposition systématique aux règles comme dans le trouble oppositionnel avec provocation (TOP), en revanche, la qualité négative de l'humeur, non comprise dans les critères de TOP, rapproche cette nouvelle entité des troubles thymiques. Cependant, le TOP ainsi que le trouble déficit d'attention/hyperactivité (et surtout leur association) comportent aussi des symptômes de dysrégulation émotionnelle à type d'irritabilité et d'hyperréactivité aux stimuli négatifs [28].

Les études récentes se sont attachées à différencier le SMD du trouble bipolaire du sujet jeune. Une comparaison de la psychopathologie des parents d'enfants SMD et bipolaires montre que les troubles de l'axe I sont plus fréquents chez les parents des enfants bipolaires (81 p. 100) que chez les parents d'enfants SMD (59,5 p. 100). Par ailleurs, un trouble bipolaire est mis en évidence chez 33,3 p. 100 des parents de bipolaires contre 2,7 p. 100 des parents d'enfants ayant un SMD [6]. Une étude longitudinale a comparé la survenue d'épisodes maniaques chez des enfants et adolescents bipolaires (définis strictement selon les critères DSM-IV) et dans un groupe de jeunes avec SMD. Sur une durée de 2 ans, seul un adolescent avec SMD avait eu un épisode hypomaniaque ; dans le groupe bipolaire, les épisodes maniaques ou hypomaniaques étaient 50 fois plus fréquents que dans le groupe SMD [30]. Ces résultats plaident pour différencier le SMD du spectre bipolaire, ce qui a probablement des implications thérapeutiques et pronostiques importantes.

Schizophrénie

Dans un éditorial récent, G. Carlson souligne que, si le diagnostic différentiel du trouble bipolaire se pose aujourd'hui avec les troubles externalisés, la préoccupation d'il y a vingt ans était plutôt centrée sur la distinction trouble bipolaire/trouble schizophrénique [7]. Les facteurs prédictifs d'évolution vers la schizophrénie étaient le faible QI et le fonctionnement

prémorbide [33, 34]. Le statut pronostique des caractéristiques psychotiques semble plus incertain.

ÉVOLUTION

Les études prospectives d'enfants et d'adolescents ayant un trouble bipolaire montrent que la durée de l'épisode index est comprise entre 10 et 14 semaines. Dans 81 à 100 des cas, l'évolution est épisodique avec un taux de rechute entre 50 à 80 p. 100 à 5 ans. La plupart des rechutes surviennent dans les 2 ans suivant l'épisode index. L'évolution va du trouble bipolaire NS vers le trouble bipolaire de type I ou II et du trouble bipolaire II vers le type I. Les facteurs prédictifs d'une évolution péjorative sont le début précoce, le faible niveau socioéconomique, le diagnostic de trouble bipolaire NS (plutôt que ceux des types I et II), la durée d'évolution plus longue, la co-morbidité, l'existence d'une psychopathologie familiale, le manque de chaleur dans les relations mère-enfant [4, 13, 31]. Dans l'étude longitudinale COBY incluant 152 enfants et adolescents avec un trouble bipolaire de type I, 19 avec un type II et 92 avec un trouble bipolaire NS, l'évolution est marquée par la persistance de symptômes sub-syndromiques ou d'intensité clinique chez 60 p. 100 des participants, ce qui est supérieur aux taux de persistance chez l'adulte [4].

L'âge de début précoce du trouble bipolaire semble également un facteur pronostique. Les études ayant comparé les caractéristiques du trouble bipolaire en fonction de son âge de début (adolescence versus âge adulte) ont montré que le début précoce était associé à des épisodes plus longs, plus nombreux, à des taux de co-morbidité supérieurs, une suicidalité plus importante, un délai diagnostique plus important, plus de cycles rapides et un fonctionnement général de moins bonne qualité [15]. Selon G. Carlson [7], la stabilité du diagnostic à 10 ans n'est établie que dans la moitié des troubles bipolaires à début pédiatrique. Les prédicteurs d'une instabilité diagnostique seraient les troubles externalisés dans l'enfance et le début insidieux des troubles. Un fonctionnement prémorbide altéré serait un indicateur de risque pour un diagnostic ultérieur de schizophrénie. En revanche, les signes qui doivent orienter vers un possible trouble bipolaire sont les antécédents familiaux de trouble bipolaire, l'existence de symptômes maniaques associés à des comportements agressifs, la dépression à début précoce, les troubles de l'humeur avec caractéristiques psychotiques, la présentation épisodique de symptômes de TDAH, les virages de l'humeur sous antidépresseurs ou psychostimulants [17].

ASPECTS NEUROBIOLOGIQUES

Le trouble bipolaire de l'enfant et de l'adolescent est associé à des particularités neuro-anatomiques et fonctionnelles du système nerveux central. Une méta-analyse des études d'IRM anatomique met en évidence un moindre volume amygdalien chez les enfants et adolescents ayant un trouble bipolaire [27]. D'autres études montrent que d'autres régions cérébrales ont un également un volume réduit, notamment le cortex préfrontal dorsolatéral gauche, le gyrus temporal supérieur et le cortex cingulaire antérieur. Les études d'imagerie fonctionnelle utilisant des paradigmes cognitifs (flexibilité, mémoire de travail), émotionnels (visages avec stimuli émotionnels) et d'état de repos et montrent des dysfonctionnements de l'activité des circuits frontotemporaux [9]. Une étude récente [25] a montré que les prédicteurs neuronaux de la réponse aux antipsychotiques atypiques et au divalproate étaient différents, une piste intéressante pour la compréhension des mécanismes neuronaux impliqués dans la réponse au traitement.

TRAITEMENTS

Traitements psychosociaux

Différents types de traitements psychosociaux ont été étudiés dans le trouble bipolaire de l'enfant et de l'adolescent. Il s'agit d'une part de thérapies de guidance familiale (*parent management training* [PMT] ou *family focused training* [FFT]) ou de thérapies individuelles cognitivo-comportementales ou basées sur les rythmes sociaux (*interpersonal and social rhythm treatment* [IPSRT]). Les thérapies à composante familiale ont montré une efficacité sur la réduction des symptômes thymiques, la prévention des rechutes et le fonctionnement global. Les thérapies PMT sont très utilisées pour le traitement des troubles externalisés de l'enfant. Elles sont fondées sur le renforcement positif des comportements appropriés et développent les compétences parentales par rapport aux situations à problèmes. Le FFT a comme objectif de diminuer l'expression émotionnelle élevée et les attitudes hostiles et de favoriser la cohésion familiale et la résolution de conflits. Il y a une composante psycho-éducative individuelle et familiale dans les thérapies du trouble bipolaire : elle est destinée à mieux repérer les signes de rechute et à favoriser la compliance. Enfin les techniques de thérapie individuelle visent à développer le

coping interpersonnel et la gestion du stress. Les données actuelles ne permettent pas une analyse comparative de ces différentes thérapies [17].

Traitements pharmacologiques

Les données d'efficacité issues des essais randomisés et contrôlés menés dans le trouble bipolaire de l'enfant et de l'adolescent montrent une supériorité des antipsychotiques atypiques dans la réduction des symptômes maniaques au cours des épisodes maniaques ou mixtes d'enfants et d'adolescents par rapport au placebo. Les études menées avec le lithium et le valproate sont indicatives d'une efficacité probable dans le traitement curatif des épisodes maniaques et mixtes, mais avec certains résultats contradictoires et des données surtout basées sur des études en ouvert. Les études comparatives à court terme et les méta-analyses [8, 20] montrent également une supériorité des antipsychotiques atypiques par rapport aux thymorégulateurs classiques pour le traitement de l'épisode maniaque ou mixte chez l'enfant et l'adolescent. Les données concernant les autres anticonvulsivants (carbamazépine, oxcarbamazépine, topiramate) sont actuellement peu convaincantes en ce qui concerne l'amélioration des symptômes maniaques en phase aiguë chez les enfants et les adolescents. La comparaison des profils de réponse en fonction de l'âge pour le traitement de l'épisode maniaque ou mixte montre que la supériorité des antipsychotiques atypiques par rapport aux anticonvulsivants et au lithium ne concerne que la population pédiatrique (l'efficacité de ces différentes classes est comparable chez l'adulte) [8]. Le profil d'effets secondaires (et notamment la prise de poids induite par les antipsychotiques) montre également des spécificités chez l'enfant et l'adolescent, les effets métaboliques étant plus fréquents chez le sujet jeune.

CONCLUSION

Cette mise au point à propos des troubles bipolaires pédiatriques illustre certaines spécificités développementales des troubles de l'humeur : plus l'âge du sujet est jeune, plus la clinique risque d'être atypique. L'évolution se fait à partir de symptômes thymiques relativement indifférenciés et chroniques vers une épisodicité plus nette en 4 à 5 ans. Ces symptômes

précoces sub-syndromiques posent plusieurs problèmes. Le premier est celui du diagnostic par excès, sans certitude sur la parenté syndromique développementale : ce qui est identifié sous le terme « manie de l'enfant » est loin d'évoluer systématiquement vers un trouble bipolaire. Le second écueil est le risque de méconnaissance de symptômes qui, même dans une forme partielle ou atypique, sont associés à un retentissement social, familial et scolaire considérable. Dans le même ordre d'idées, il faut développer des traitements efficaces, si possible également préventifs des évolutions péjoratives possibles pour les troubles de l'humeur de l'enfant et de l'adolescent et les troubles apparentés tels que le SMD. Cela impose l'identification préalable des dimensions associées à un impact négatif et à un risque évolutif significatif, sans se réduire aux catégories nosographiques développées chez l'adulte qui ne répondent pas toujours aux particularités cliniques de la population pédiatrique. L'étude des traitements montre également des particularités développementales puisque le profil de réponse est actuellement en faveur des antipsychotiques atypiques pour le traitement des épisodes maniaques ou mixtes chez l'enfant ce qui n'est pas le cas chez l'adulte ni chez l'adolescent où la lithothérapie reste le traitement de référence.

L'ESSENTIEL À RETENIR

Le trouble bipolaire pédiatrique a des spécificités cliniques et thérapeutiques par rapport aux formes cliniques décrites chez l'adulte. Le début précoce du trouble bipolaire est un facteur de pronostic négatif. Les études longitudinales montrent que le trouble bipolaire tend à évoluer à partir de symptômes thymiques peu spécifiques et chroniques vers une symptomatologie plus épisodique, proche de celle de l'adulte. Son statut nosographique reste débattu, avec une tendance actuelle à différencier l'irritabilité chronique des troubles du spectre bipolaire. Une nouvelle catégorie diagnostique est ainsi proposée pour le DSM-5 : il s'agit du trouble dysrégulation de l'humeur avec comportement perturbateur. Pour ce qui est des traitements médicamenteux, les données actuelles indiquent également un profil d'efficacité et de tolérance spécifique dans les formes précoces de trouble bipolaire.

RÉFÉRENCES

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed., text revision (DSM-IV-TR). Washington, American Psychiatric Association, 2000.
2. ARNOLD LE, DEMETER C, MOUNT K et al. Pediatric bipolar spectrum disorder and ADHD : comparison and comorbidity in the LAMS clinical sample. *Bipolar Disord*, 2011, 13 : 509-521.
3. BIEDERMAN J, WOZNIAK J, KIELY K et al. CBCL clinical scales discriminate prepubertal children with structured interview-derived diagnosis of mania from those with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1995, 34 : 464-471.
4. BIRMAHER B, AXELSON D, GOLDSTEIN B 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 : 795-804.
5. BLADER JC, CARLSON GA. Increased rates of bipolar disorder diagnoses among U.S. child, adolescent, and adult inpatients, 1996-2004. *Biol Psychiatry*, 2007, 62 : 107-114.
6. BROTMAN, M. A., L. KASSEM, REISING MM et al. Parental diagnoses in youth with narrow phenotype bipolar disorder or severe mood dysregulation. *Am J Psychiatry*, 2007, 164 : 1238-1241.
7. CARLSON GA. Diagnostic stability and bipolar disorder in youth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2011, 50 : 1202-1203.
8. CORRELL CU, SHERIDAN EM, DELBELLO MP. Antipsychotic and mood stabilizer efficacy and tolerability in pediatric and adult patients with bipolar I mania : a comparative analysis of acute, randomized, placebo-controlled trials. *Bipolar Disord*, 2010, 12 : 116-141.
9. DICKSTEIN DP, GORROSTIETA C, OMBAO H et al. Frontotemporal spontaneous resting state functional connectivity in pediatric bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 2010, 68 : 839-846.
10. FARAONE SV, BIEDERMAN J, MENNIN D et al. Attention-deficit hyperactivity disorder with bipolar disorder : a familial subtype ? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1997, 36 : 1378-1387.
11. GELLER B, FOX LW, CLARK KA. Rate and predictors of prepubertal bipolarity during follow-up of 6- to 12-year-old depressed children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1994, 33 : 461-468.
12. GELLER B, SUN K, ZIMMERMAN B, LUBY J, FRAZIER J, WILLIAMS M. Complex and rapid-cycling in bipolar children and adolescents : a preliminary study. *J Affect Disord*, 1995, 34 : 259-268.
13. GETTE B, TILLMAN R, BOLHOFNER K, ZIMMERMAN B. Child bipolar I disorder : prospective continuity with adult bipolar I disorder ; characteristics of second and third episodes ; predictors of 8-year outcome. *Arch Gen Psychiatry*, 2008, 65 : 1125-1133.
14. HIRSHFELD-BECKER DR, BIEDERMAN J, HENIN A et al. Psychopathology in the young offspring of parents with bipolar disorder : a controlled pilot study. *Psychiatry Res*, 2006, 145 : 155-167.
15. JAIRAM R, PRABHUSWAMY M, DULLUR P. Do we really know how to treat a child with bipolar disorder or one with severe mood dysregulation ? Is there a magic bullet ? *Depress Res Treat*, 2012, 25 : 264-270.
16. KLEIN RG, BIEDERMAN J, PINE DS, KLEIN DF. Resolved : mania is mistaken for ADHD in prepubertal children : negative. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1998, 37 : 1093-1096.
17. KOWATCH RA, FRISTAD MA, FINDLING RL, POST RM. Clinical manual for management of pediatric bipolar disorder. New York, American Psychiatric Publishing, 2009, 335 pages.
18. LEIBENLUFT E, CHARNEY DS, TOWBIN KE et al. Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *Am J Psychiatry*, 2003, 160 : 430-437.
19. LEIBENLUFT E, COHEN P, GORRINDO T et al. Chronic versus episodic irritability in youth : a community-based, longitudinal study of clinical and diagnostic associations. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2006, 16 : 456-466.
20. LIU HY, POTTER MP, WOODWORTH KY et al. Pharmacologic treatments for pediatric bipolar disorder : a review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2011, 50 : 749-762.
21. MANUZZA S, KLEIN RG, BESSLER A et al. Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry*, 1993, 50 : 565-576.
22. MOLINA BS, HINSHAW SP, SWANSON JM et al. The MTA at 8 years : prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2009, 48 : 484-500.
23. MORENO C, LAJE G, BLANCO C et al. National trends in the outpatient diagnosis and treatment of bipolar disorder in youth. *Arch Gen Psychiatry*, 2007, 64 : 1032-1039.
24. PARENS E, JOHNSTON J. Controversies concerning the diagnosis and treatment of bipolar disorder in children. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*, 2010, 4 : 9.
25. PAVULURI MN, PASSAROTTI AM, LU LH et al. Double-blind randomized trial of risperidone versus divalproex in pediatric bipolar disorder : fMRI outcomes. *Psychiatric Res*, 2011, 193 : 28-37.
26. PERLIS RH, MIYAHARA S, MARANGELL LB et al. Long-term implications of early onset in bipolar disorder : data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry*, 2004, 55 : 875-881.
27. PFEIFER JC, WELGE J, STRAKOWSKI SM et al. Meta-analysis of amygdala volumes in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2008, 47 : 1289-1298.
28. PURPER-OUAKIL D, FRANC N. Dysfonctionnements émotionnels dans le trouble déficit d'attention/hyperactivité. *Arch Pediatr*, 2011, 18 : 679-685.
29. PURPER-OUAKIL D. Troubles bipolaires et hyperactivité de l'enfant. *Encéphale*, 2007, Suppl. 3 : S92-S95.
30. STRINGARIS A, BARONI A, HAIMM C et al. Pediatric bipolar disorder versus severe mood dysregulation : risk for manic episodes on follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2010, 49 : 397-405.

31. STROBER M, SCHMIDT-LACKNER S, FREEMAN R et al. Recovery and relapse in adolescents with bipolar affective illness : a five-year naturalistic, prospective follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1995, *34* : 724-731.
32. TILLMAN R, GELLER B. Controlled study of switching from attention-deficit/hyperactivity disorder to a prepubertal and early adolescent bipolar I disorder phenotype during 6-year prospective follow-up : rate, risk, and predictors. *Dev Psychopathol*, 2006, *18* : 1037-1053.
33. WERRY JS, McCLELLAN JM, CHARD L. Childhood and adolescent schizo- phrenic, bipolar, and schizoaffective disorders : a clinical and outcome study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1991, *30* : 457-465.
34. WERRY JS, McCLELLAN JM. Predicting outcome in child and adolescent (early onset) schizophrenia and bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1992, *31* : 147-150.
35. WOZNIAK J, BIEDERMAN J, KIELY K et al. Mania-like symptoms suggestive of childhood-onset bipolar disorder in clinically referred children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1995, *34* : 867-876.

TROUBLES BIPOLAIRES À L'ADOLESCENCE

.....

J. Brunelle, A. Consoli et D. Cohen

Pendant près d'un siècle, la psychose maniaco-dépressive n'a été décrite que chez l'adulte, même si dès 1921, E. Kraepelin constatait un début fréquent du trouble entre 15 et 20 ans [45]. Parallèlement à l'évolution du concept de psychose maniaco-dépressive vers celui, beaucoup plus large, de spectre bipolaire, l'intérêt des chercheurs-cliniciens s'est progressivement porté vers les formes précoces du trouble. Ce nouveau champ d'investigation s'est en partie basé sur les résultats de plusieurs études rétrospectives dans les années 1970, mettant en évidence que 20 à 40 p. 100 des adultes bipolaires rapportaient clairement un début des troubles avant l'âge de 20 ans [37, 42, 51, 52]. Aujourd'hui, l'existence du trouble bipolaire (TB) de type I chez l'adolescent, rare mais sévère, dont les caractéristiques cliniques se rapprochent de la forme adulte est clairement établie. Quant au TB chez l'enfant, après plusieurs années d'une inflation extraordinaire de ce diagnostic depuis les années 1990, en particulier aux États-Unis, et nombre de controverses en réponse, il serait une entité distincte du TB I de l'adolescent. C'est ainsi que récemment émerge le concept de « dysrégulation émotionnelle sévère » pour parler de ces enfants. Il apparaît comme une nouvelle catégorie diagnostique dans le DSM-5.

Plus adultomorphes sans doute, les TB de l'adolescent présentent néanmoins un certain nombre de particularités. La clinique des adolescents nous montre d'ailleurs que ces particularités rendent parfois le diagnostic et la prise en charge difficiles. Par ailleurs, les connaissances actuelles en termes de thérapeutique et de devenir de ces adolescents sont encore peu développées.

Après quelques données historiques et épidémiologiques, nous décrirons les données cliniques du TB de l'adolescent. Enfin, nous présenterons les aspects

thérapeutiques et le devenir du TB de l'adolescent, au regard des connaissances actuelles.

DONNÉES HISTORIQUES ET ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Données historiques

Les toutes premières descriptions de manie chez le jeune reviennent à J. Esquirol en 1838 [24]. Dans son ouvrage *Des Maladies mentales* (vol. I, p. 30-31), après avoir énoncé que « l'enfance est à l'abri de la folie », J. Esquirol décrit néanmoins trois cas d'enfants qu'il qualifie de maniaques. Selon lui, ces cas de « folie » chez l'enfant sont très rares et la manie éclaterait de manière privilégiée dans « la jeunesse », c'est-à-dire entre 20 et 30 ans. Il écrit à ce propos : « l'âge de la vie où les forces ont le plus d'énergie, où certaines passions maîtrisent l'homme avec le plus d'empire, où les facultés intellectuelles s'exercent avec le plus d'activité ; cet âge, dis-je, doit être celui de la manie » (vol. II, p. 136-138). Dès le début du xx^e siècle, E. Kraepelin met en évidence un pic de fréquence de début de la « psychose maniaco-dépressive » à l'adolescence. Dans sa monographie publiée en 1921, intitulée *Manisch depressive Irreseim*, il observe une prédominance du début des troubles entre 15 et 20 ans dans un échantillon de 903 adultes maniaco-dépressifs [45]. Kraepelin précise déjà que les cas dont le début des troubles remonterait avant l'âge de 10 ans sont très rares (0,4 p. 100). Les cas cliniques rapportés dans la littérature les années suivantes concernent des sujets jeunes post-pubères présentant des troubles

thymiques le plus souvent de nature dépressive [5, 69].

Malgré ces observations, l'intérêt porté aux troubles manico-dépressifs chez le sujet jeune est fluctuant au cours du temps. Ce sont dans les années 1970 que les premières études rétrospectives chez l'adulte amènent un autre regard sur le sujet jeune et sur la possibilité de débiter de tels troubles à l'adolescence. En effet, selon ces études rétrospectives, entre 20 à 60 p. 100 des adultes souffrant de troubles bipolaires ont présenté leurs premiers symptômes avant l'âge de 20 ans, voire avant 15 ans [23, 37, 42, 50-52]. Ces études chez le sujet adulte favorisent alors l'émergence d'un intérêt croissant dans la littérature internationale pour les troubles manico-dépressifs débutant précocement, à l'adolescence. À la fin des années 1970, M. Strober et G. Carlson soulignent les difficultés diagnostiques devant un premier épisode thymique de nature mixte ou maniaque, sévère, avec caractéristiques psychotiques et la faible prévalence du diagnostic de troubles bipolaires chez l'adolescent [11, 72]. Ces épisodes thymiques sévères à l'adolescence sont à tort diagnostiqués comme des troubles schizophréniques. Ce diagnostic différentiel demeure délicat avec 50 p. 100 d'erreurs diagnostiques concernant le premier épisode [14]. Depuis, il apparaît pertinent de penser qu'un trouble psychotique aigu accompagné d'une participation thymique importante relève le plus souvent d'un trouble bipolaire de type I plutôt que de troubles schizophréniques chez l'adolescent ou l'adulte jeune [13]. Les troubles bipolaires à l'adolescence sont maintenant clairement reconnus [13, 49, 60, 61]. Cependant, malgré le nombre croissant d'études sur le TB I de l'adolescent, forme la plus typique et la plus sévère, celles concernant son devenir à l'âge adulte, son évolution et les facteurs associés restent insuffisantes.

En revanche, les études se multiplient depuis les années 1990 chez l'enfant prépubère, bien que cette question de trouble bipolaire pédiatrique reste controversée aussi bien en Europe qu'aux États-Unis [12, 38, 55]. E. Kraepelin rapporte déjà dans ses travaux des descriptions d'enfants prépubères souffrant de « psychose manico-dépressive », tout en soulignant la rareté de ce trouble à un âge aussi jeune [45]. La rareté des troubles manico-dépressifs chez le préadolescent est également soulignée dans les années 1960 par une revue de la littérature d'E. Anthony et P. Scott [2]. En 1976, deux neurologues décrivent de jeunes enfants présentant des symptômes de manie tandis qu'ils sont pris en charge en institution pour des troubles des apprentissages [75]. Ces données ont été ensuite invalidées car ces enfants présentaient probablement

des troubles hyperactifs [12]. Même si l'application des critères diagnostiques du trouble bipolaire adulte à l'enfant est plus que critiquable, il n'est cependant pas exclu qu'un certain nombre d'enfants prépubères présentent des symptômes de manie, souvent sur fond de troubles développementaux et psychiatriques divers [12]. Une nouvelle catégorie diagnostique, la « dysrégulation émotionnelle sévère » (*severe mood dysregulation*), proposée par E. Leibenluft en 2003 [47], pour caractériser ces enfants, présentant des symptômes évocateurs de manie mais sans le critère de périodicité, a été insérée dans le DSM-5.

Le problème majeur des classifications internationales [1, 79] est qu'elles ne concernent que le sujet adulte, même si depuis 1980, il est admis que les classifications DSM-III, III-R et IV peuvent être utilisées pour le diagnostic chez le sujet jeune. Si quelques ajouts et remarques concernant l'enfant et l'adolescent sont explicités pour l'épisode dépressif majeur et le trouble cyclothymique, il n'en est pas de même pour l'épisode maniaque. Cependant, pour les troubles bipolaires de l'adolescent, défini dans la littérature par un âge compris entre 12 et 18 ans, l'utilisation des critères diagnostiques de la nosographie adulte est admise. Ainsi le trouble bipolaire de type I, de phénotype étroit, se définit-il par l'existence d'au moins un épisode maniaque ou mixte, le sous-type II par la présence d'au moins un épisode hypomaniaque. Tout comme chez l'adulte, la périodicité, c'est-à-dire la présence d'intervalles libres, est une donnée essentielle au diagnostic. Cette question participe de la difficulté d'appliquer ces critères à la population pédiatrique, étant donnée la présentation majoritairement chronique du trouble chez l'enfant.

Données épidémiologiques

Les études épidémiologiques concernant le sujet jeune sont peu nombreuses et parfois peu contributives du fait d'inclusions de sujets correspondant à des critères différents d'une étude à l'autre. Deux études cependant font référence portant sur de larges échantillons (Tableau 15-I). La première est celle de P. Lewinsohn et al. [48] portant sur un échantillon de 1 709 adolescents (14-18 ans) recrutés au hasard, entre 1987 et 1989, dans neuf établissements scolaires, en zones urbaines et rurales de l'Oregon (États-Unis). La prévalence vie entière du TB incluant les types I, II et cyclothymie est proche de 1 p. 100, tandis que celle du TB de type I est beaucoup plus faible, évaluée à 0,1 p. 100. Le sex-ratio est de 1 et

TABLEAU 15-I. – Données épidémiologiques du trouble bipolaire (TB) chez l'adolescent.

<i>Études épidémiologiques</i>	<i>Sujets</i>	<i>Prévalence vie entière TB I et II</i>	<i>Prévalence vie entière TB I seulement</i>
Lewinsohn et al., 1995 [45]	n = 1 709 14 à 18 ans	1 p. 100	0,1 p. 100
Kim-Cohen et al., 2003 [43]	n = 1 037 < 25 ans	1 p. 100	0,1 p. 100

l'épisode thymique inaugural survenant en moyenne à 11,75 ans est majoritairement de nature dépressive. La seconde étude de J. Kim-Cohen en 2003 confirme ce résultat [43]. C'est une étude prospective sur 26 ans d'une cohorte de 1 037 sujets, tous originaires de la ville de Dunedin en Nouvelle-Zélande et suivis depuis l'âge de 3 ans. Dans leur article publié en 2003, les auteurs identifient une prévalence du TB I (épisode maniaque) de 0,1 p. 100 et des TB I et II de 1 p. 100 chez les adolescents entre 11 et 18 ans. Ils ne rapportent aucun cas de manie avant 11 ans. En 2003, R. Harrington et T. Myatt ne retrouvent également aucun cas de manie dans un échantillon de 2 500 enfants et adolescents hospitalisés sur une période de 10 ans [38]. Il n'existe que peu de données épidémiologiques concernant les enfants pré-pubères [60], mais celles recensées dans la littérature corroborent ces données. En effet, deux études européennes, *the British child and adolescent mental health survey* au Royaume-Uni et *the Bergen child study* en Norvège, retrouvent une prévalence de 0 p. 100 du TB chez l'enfant [26, 40]. De même, *the Great Smoky Mountain study* aux États-Unis montre des prévalences de 0 p. 100 pour le TB I et de 0,1 p. 100 pour l'hypomanie chez les 9-13 ans [9].

DONNÉES CLINIQUES CHEZ L'ADOLESCENT

Même si la sémiologie des troubles bipolaires se rapproche de celle de l'adulte, elle présente néanmoins certaines particularités. Les principales spécificités cliniques du trouble bipolaire de type I de l'adolescent sont la fréquence élevée de symptômes psychotiques lors des épisodes aigus [14], une humeur plus souvent mixte [60], une irritabilité ou agressivité au premier plan [30], un profil de cycles rapides [46, 60] et la fréquence des troubles co-morbides [60]. Ces particularités cliniques participent des difficultés diagnostiques surtout lors des premiers épisodes (Tableau 15-II).

TABLEAU 15-II. – Principales spécificités cliniques du trouble bipolaire de l'adolescent.

Symptômes psychotiques dans 30 à 60 p. 100 des épisodes maniaques ou mixtes
Humeur plus souvent mixte
Irritabilité, agressivité au premier plan
Troubles co-morbides fréquents
Profil à cycles rapides

En premier lieu, la fréquence élevée de signes psychotiques, dans 30 à 60 p. 100 des épisodes maniaques ou mixtes, est plus élevée que chez l'adulte [14]. Ces signes psychotiques comprennent principalement des idées délirantes avec une thématique congruente ou non à l'humeur, des hallucinations plutôt psychosensorielles et des troubles du cours de la pensée (incohérence, relâchement des associations, persévérations, barrages...). Tous les symptômes psychotiques peuvent être retrouvés, y compris les symptômes catatoniques. Ces éléments psychotiques peuvent être présents quelle que soit la nature de l'épisode, dépressif, maniaque ou mixte. L'incidence de cette symptomatologie psychotique diminuerait au cours du temps et avec la répétition des épisodes thymiques [64]. Cette symptomatologie psychotique entraîne des erreurs diagnostiques dans 50 p. 100 des cas lors du premier épisode à l'adolescence en faveur d'un diagnostic de schizophrénie [14, 76]. Cela est étroitement lié au problème posé par le diagnostic différentiel de schizophrénie. Cependant, pour certains, des cliniciens expérimentés dans le champ de l'adolescence pourraient tout de même poser le diagnostic à cet âge malgré les difficultés mentionnées [10]. Finalement, nombre d'auteurs s'accordent pour penser que souvent seule l'évolution ultérieure permet de trancher d'un point de vue diagnostique ; les épisodes ultérieurs deviennent plus « classiques » au cours de l'évolution de la maladie, avec une symptomatologie psychotique moindre [78]. L'apparition à l'adolescence de symptômes psychotiques impose donc de rechercher des symptômes

thymiques associés et des antécédents familiaux d'épisodes thymiques. Enfin, l'existence de signes psychotiques congruents à l'humeur au cours d'un épisode dépressif majeur aurait une valeur prédictive de bipolarité et non de schizophrénie, en particulier la présence d'un syndrome de Cotard [19, 72].

Hormis les symptômes psychotiques, il est également rapporté, lors d'un épisode dépressif chez l'adolescent, la survenue rapide de l'épisode, le ralentissement psychomoteur, la présence d'une hypomanie pharmacologiquement induite et une histoire familiale de troubles thymiques dont des troubles bipolaires seraient prédictifs de bipolarité [33, 72]. L'humeur est très souvent mixte, beaucoup plus fréquemment que chez l'adulte, avec une coexistence de symptômes des lignées maniaque et dépressive [60]. Certains auteurs préconisent même de poser un diagnostic d'état mixte chez un adolescent présentant une symptomatologie dépressive accompagnée d'une irritabilité ou d'une colère [57]. Au cours des épisodes maniaques, la tonalité euphorique classique se manifeste souvent de façon plus modérée ou bien remplacée par une humeur dysphorique, une irritabilité, une agressivité, voire à l'extrême des comportements violents [28, 30]. De plus, cette irritabilité peut aussi être au premier plan d'un épisode dépressif. L'expression motrice marquée par l'agitation est également prononcée à l'adolescence. L'humeur dépressive est souvent atténuée ou masquée, se déplaçant et se manifestant par d'autres symptômes tels que des plaintes somatiques (asthénie, céphalées, rachialgies...). Ces troubles somatiques sont fréquemment retrouvés chez les adolescents présentant des troubles bipolaires, quelle que soit la nature de l'accès thymique [4].

Quelle que soit la nature de l'humeur, l'irritabilité et l'agressivité sont fréquemment au premier plan du tableau thymique qu'il soit maniaque, mixte ou dépressif. On retrouve aussi fréquemment, au cours de ces épisodes thymiques aigus à l'adolescence, des éléments confusionnels (désorientation temporo-spatiale, perplexité anxieuse, discours confus notamment). Par ailleurs, la désinhibition sexuelle constitue un élément sémiologique fréquent de l'épisode maniaque chez l'adulte et chez l'adolescent. Les études chez l'adolescent évaluent la prévalence de cette désinhibition sexuelle ou « hypersexualité » à environ 40 p. 100 [3, 29]. Cette « hypersexualité » décrite chez les adolescents se manifeste de différentes manières : élaboration de scénarios romantiques, usage excessif du téléphone rose, voire émergence d'idées délirantes concernant les professeurs ; les adolescents plus âgés ont, quant à eux, des partenaires sexuels multiples avec des rapports

sexuels non protégés et ressentent un caractère d'urgence associé à l'acte sexuel. Dans certains cas, le viol peut ainsi venir révéler un état maniaque à l'adolescence. D'autre part, la fréquence d'une dimension psychotique associée à ce climat de désinhibition sexuelle peut être à l'origine d'idées délirantes à thématique sexuelle et/ou être source de fausses allégations d'abus sexuel. Les conséquences médicales et les implications médico-légales de telles allégations sont majeures et importantes à connaître [56].

En troisième lieu, des conduites de transgression ou de défi font parfois partie intégrante du tableau clinique, avec la présence au premier plan de troubles des conduites qui peuvent aussi entraîner des erreurs diagnostiques et en masquer l'origine thymique. Ces troubles des conduites regroupent des conduites addictives, fugues, bagarres, crises clastiques, conduites sexuelles inappropriées et à risque... Le risque de marginalisation est alors important. Les troubles co-morbides sont en effet particulièrement fréquents dans les troubles bipolaires de l'adolescent. Les chiffres de prévalence sont très variables selon les études du fait de méthodologies différentes. On retiendra cependant que les principales pathologies co-morbides sont les troubles anxieux (12,5 à 56 p. 100), les troubles des conduites (5,6 à 37 p. 100), les abus de substance (0 à 40 p. 100), le trouble oppositionnel avec provocation (46 à 75 p. 100) et le trouble hyperactif avec déficit de l'attention (11 à 75 p. 100) [4, 30, 58, 65]. Sans compter la schizophrénie, ces troubles co-morbides sont autant de diagnostics différentiels, invitant le clinicien à rechercher la présence de symptômes thymiques, d'antécédents personnels et familiaux de troubles thymiques. Enfin, on observe plus souvent à l'adolescence une évolution marquée par des cycles rapides (plus de 4 épisodes par an) [25, 27, 46, 60].

DONNÉES THÉRAPEUTIQUES À L'ADOLESCENCE

Au début des années 2000, des recommandations sur le traitement pharmacologique du trouble bipolaire de type I, de l'épisode maniaque ou mixte, selon les critères du DSM-IV-TR [1], chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans ont été proposées [44], bien que des critiques aient été immédiatement formulées du fait de leur caractère adultomorphe et du manque de données issues d'essais méthodologiquement rigoureux dans cette tranche d'âge [53]. On peut les résumer comme suit :

- concernant l'épisode aigu, un traitement de 4 à 6 semaines (ou 8 pour le lithium) est recommandé. S'il n'existe pas de caractéristiques psychotiques, une monothérapie avec un thymorégulateur (lithium, divalproate, carbamazépine) ou un antipsychotique atypique (olanzapine, rispéridone, quétiapine) est recommandée ;

- en cas de réponse insuffisante, une bithérapie peut être instituée (un thymorégulateur et un antipsychotique par exemple) ;

- en cas de non-réponse aux différentes molécules ou de mauvaise tolérance, un traitement par électroconvulsivothérapie (pour les adolescents seulement) ou par clozapine (pour les enfants et adolescents) peut être préconisé ;

- s'il existe des caractéristiques psychotiques, un traitement associant un thymorégulateur et un antipsychotique est recommandé. En cas de réponse partielle, une association de trois molécules est alors préconisée, deux thymorégulateurs et un antipsychotique. En cas de non-réponse, un traitement par électroconvulsivothérapie ou clozapine est possible.

Études d'efficacité

Aujourd'hui, et ce depuis la fin des années 2000, il existe davantage d'études avec une méthodologie rigoureuse permettant d'évaluer l'efficacité des molécules et leur tolérance [18, 32]. Il faut noter qu'aux États-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) autorise la

prescription des sels de lithium dans le traitement curatif et prophylactique des épisodes maniaques ou mixtes chez les adolescents âgés de plus de 12 ans (soit trouble bipolaire de type I). Plus récemment, est autorisée la prescription d'antipsychotiques atypiques (rispéridone, olanzapine, aripiprazole, quétiapine) et du valproate dans le traitement aigu de l'épisode maniaque/mixte (TB I) chez l'adolescent uniquement (à partir de 10 ans). En France, les sels de lithium ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication des troubles bipolaires à partir de 16 ans (traitement curatif et prévention des rechutes). Aucune autre molécule n'a l'AMM en France dans cette indication chez le sujet jeune. Les études d'efficacité dans le traitement de l'épisode aigu présentant des critères méthodologiques plus rigoureux sont résumées dans le tableau 15-III. Dans certains cas très sévères, un traitement par électroconvulsivothérapie a fait la preuve de son efficacité [73, 76]. Par ailleurs, hormis des troubles de la mémoire antérograde transitoires et la survenue de rares crises d'épilepsie spontanées, ce traitement ne présente que peu d'effets secondaires [16].

Traitements prophylactiques

Il n'existe que très peu d'études concernant le traitement prophylactique dans le trouble bipolaire de l'adolescent. Les principales sont présentées dans le tableau 15-IV. À l'instar des études sur le traitement

TABLEAU 15-III. – Essais contrôlés en double aveugle versus placebo chez l'enfant et l'adolescent présentant des troubles bipolaires : études d'efficacité en phase aiguë.

Études (année)	N, âge (durée)	Molécules	Essai	Critères d'inclusion	Échelle	Résultats
<i>Thymorégulateurs</i>						
Geller (1998)	25, 12-18 ans (6 sem)	Lithium versus PBO	Double aveugle Contrôlé	TB I, II, addiction	CGAS K-SADS <i>mood</i>	46 versus 8 p. 100 (p = 0,046) NS avec K-SADS
Wagner (2009)	150, 10-17 ans (4 sem)	Divalproate (forme à libération prolongée) versus PBO	Double aveugle contrôlé	TB I	YMRS	NS
Wagner (2006)	116, 7-18 ans (7 sem)	Oxcarbamazépine versus PBO	Double aveugle contrôlé	TB I	YMRS	NS
Kowatch (non publié)	116, 7-17 ans (8 sem)	Divalproate versus lithium versus PBO	Double aveugle contrôlé	TB I	YMRS	56 versus 41 versus 30 p. 100 (p < 0,05 pour divalproate versus PBO)

(suite)

TABLEAU 15-III. – (suite).

<i>Études (année)</i>	<i>N, âge (durée)</i>	<i>Molécules</i>	<i>Essai</i>	<i>Critères d'inclusion</i>	<i>Échelle</i>	<i>Résultats</i>
<i>Antipsychotiques</i>						
Findling (2009)	296, 10-17 ans (4 sem)	Aripiprazole 10 mg versus 30 mg versus PBO	Double aveugle contrôlé	TB I	YMRS CGI	44,8 versus 63,6 versus 26,1 p. 100 (p < 0,05)
Tohen (2007)	161, 12-17 ans (3 sem)	Olanzapine versus PBO	Double aveugle contrôlé	TB I	YMRS CGI	48,6 versus 22,2 p. 100 (p < 0,05)
Haas (2009)	169, 10-17 ans (3 sem)	Risperidone 0,5-2,5 mg versus 3-6 mg versus PBO	Double aveugle contrôlé	TB I	YMRS CGI	59,2 versus 63,3 versus 26,3 p. 100 (p < 0,05)
Tramontina (2009)	43, enfants-adolescents (6 sem)	Aripiprazole versus PBO	Double aveugle contrôlé	TB I + ADHD	YMRS CGI	89 versus 52 p. 100 (p < 0,05), NS TDAH
FDA 149	277, enfants-adolescents (3 sem)	Quétiapine 400 mg versus 600 mg PBO	Double aveugle contrôlé	TB I	YMRS CGI	55 versus 56 versus 28 p. 100 (p < 0,05)
A1281132	237, enfants-adolescents (4 sem)	Ziprasidone versus PBO	Double aveugle contrôlé	TB I	YMRS	62 versus 35 p. 100 (p < 0,05)
Delbello (non publié)	166, enfants-adolescents (3 sem)	Risperidone 2,5 mg versus 6 mg versus PBO	Double aveugle contrôlé	TB I	YMRS CGI	59 versus 63 versus 26 p. 100 (p < 0,05)
Delbello (2009)	32, 12-18 ans (8 sem)	Quétiapine versus PBO	Double aveugle contrôlé	Épisode dépressif (TB I)	CDRS-R	NS
<i>Thymorégulateurs + antipsychotiques ou thymorégulateurs versus antipsychotiques</i>						
Delbello (2002)	30, 12-18 ans (6 sem)	Divalproate + quétiapine versus divalproate + PBO	Double aveugle contrôlé	TB I traités par divalproate	YMRS	87 versus 53 p. 100 (p = 0,05)
Delbello (2006)	50, 12-18 ans (4 sem)	Divalproate versus quétiapine	Double aveugle randomisé	TB I	YMRS	NS
Pavuluri (2010)	66, 8-18 ans (6 sem)	Risperidone versus divalproate	Double aveugle randomisé	TB I	YMRS	78,1 versus 45,5 p. 100 (p < 0,01)
NIMH-TEAM (non publié)	210, 6-15 ans (8 sem)	Risperidone versus lithium versus valproate	Double aveugle randomisé	TB I	CGI <i>mania</i>	69 versus 36 versus 24 p. 100 (p < 0,05)

CGI : impression clinique globale ; PBO : placebo ; YMRS : *Young mania rating scale*.

curatif, il apparaît que l'homogénéité des échantillons cliniques (adolescents seulement, TB de type I) amène des résultats plus satisfaisants en termes d'efficacité. Les études en monothérapie, contrôlées, randomisées et en double aveugle font cruellement défaut dans l'évaluation des traitements prophylactiques. D'un point de vue pratique et en l'absence pour le moment de suffisamment de données, certains auteurs

préconisent de poursuivre un traitement prophylactique par sels de lithium tout au long de l'adolescence et pendant les premières années de la vie d'adulte [70, 71, 20]. Cependant, la compliance au traitement semble être mauvaise chez le sujet jeune [22]. Seuls 35 p. 100 des adolescents qui ont été hospitalisés pour un épisode maniaque sont compliants au traitement pendant les 12 mois suivant leur hospitalisation [21].

TABLEAU 15-IV. – Traitements prophylactiques : études de prévention des rechutes.

<i>Études (années)</i>	<i>N, âge (durée)</i>	<i>Molécules</i>	<i>Essai</i>	<i>Critères d'inclusion</i>	<i>Résultats</i>	
Strober et al. (1990, 1995)	n = 37, 13-17 ans (18 mois)	Lithium	Ouverte prospective	TB I	Rechute	Plus de rechutes si traitement interrompu (92 versus 37 p. 100, p = 0,05)
Henry et al. (2003)	n = 15, 4-18 ans (1,4 ± 1,5 ans)	Divalproate	Rétrospective	TB I, TB II, dépression, troubles des conduites	CGI	53 p. 100 répondent au traitement après 1 an et demi
Findling et al. (2005)	n = 60, 5-17 ans (18 mois)	Lithium versus divalproate	Double aveugle contrôlé	TB I, TB II TDAH co-morbide Critère d'exclusion : Abus de substance	YMRS, CGAS, CDRS-R	Pas de différence en termes de rechute
Dailey et al. (2005)	n = 31, 14-18 ans (12 mois)	Lithium ou carbamazépine ou divalproate (± antidépresseur)	Prospective	TB I + trouble des conduites sévère	Nombre d'actes délictueux	Moins d'actes délictueux si compliance (p < 0,001)

CDRS-R : *children's depression rating scale-revised* ; CGAS : *children's global assessment scale* ; CGI : impression clinique globale ; YMRS : *Young mania rating scale*.

Une autre étude montre une compliance de 53 p. 100 pour le traitement thymorégulateur et de 56 p. 100 pour le traitement par antipsychotique atypique chez 32 adolescents [59].

Tolérance

Les connaissances en termes de tolérance à moyen et long terme des traitements prescrits dans les troubles bipolaires du sujet jeune sont peu nombreuses. Concernant les thymorégulateurs, les effets secondaires des sels de lithium sont considérés comme étant les mêmes que chez l'adulte, nécessitant donc les mêmes modalités de surveillance. Cependant, il faut noter que la demi-vie du lithium est diminuée et la clairance rénale totale augmentée chez l'enfant. En effet, des effets secondaires significatifs de type énu-résie, asthénie et ataxie chez des enfants de moins de 13 ans traités avec de petites doses de sels de lithium ont été décrits [67]. Des effets secondaires neurologiques semblent plus fréquents chez les jeunes enfants traités par sels de lithium [39]. Par ailleurs, la prise de poids et l'acné qui peuvent être induits ne sont pas des phénomènes anodins à l'adolescence. La tératogénicité du lithium doit également être prise en compte chez les adolescentes. La tolérance des anticonvulsifs est en revanche mieux décrite du fait de leur

prescription dans l'épilepsie. Quant aux antipsychotiques atypiques, souvent prescrits chez le sujet jeune du fait d'une meilleure tolérance par rapport aux neuroleptiques classiques, une méta-analyse de leurs effets secondaires rappelle qu'il faut rester prudent dans leur prescription, viser la monothérapie et que leurs effets secondaires sont plus fréquents et plus nombreux que chez l'adulte [17]. Le tableau 15-V résume leurs profils d'effets indésirables chez le sujet jeune. Depuis quelques années, la prescription chez l'adolescent bipolaire, souvent indispensable, peut s'appuyer sur des études de plus en plus rigoureuses. Concernant l'enfant prépubère, la détermination de phénotypes distincts pourra sans doute, par le biais d'essais médicamenteux sur des populations plus homogènes, mettre fin à l'inflation des prescriptions inadaptées.

Si l'on se réfère à la littérature concernant les autres approches thérapeutiques associées au(x) traitement(s) médicamenteux, une prise en charge psychothérapeutique individuelle (psychosociale, psychoéducative) et un abord familial permettraient une meilleure évolution des troubles bipolaires, en particulier en termes de taux de rechute [21, 66]. Concernant la prise en charge familiale, elle est d'autant plus nécessaire qu'il existe un dysfonctionnement patent et/ou des troubles thymiques familiaux et peut améliorer le cours évolutif de la maladie de l'adolescent [54]. Quelles que soient les approches, il s'agit d'aider l'adolescent à donner du sens à sa maladie,

TABLEAU 15-V. – Effets secondaires des antipsychotiques atypiques.

	<i>Risperidone</i>	<i>Olanzapine</i>	<i>Quétiapine</i>	<i>Aripiprazole</i>	<i>Clozapine</i>	<i>Ziprasidone</i>
Poids	++	++++	+++	+	++++	0
Glucose	++	+	±	±	?	0
Cholestérol	0	+++	++++	0	?	0
Triglycérides	±	+++	++++	0	?	0
Prolactine	++++	+++	±	0	?	++
Somnolence	++	++	+	++	++++	++
Extrapyrimaldal	+	++	±	+	0?	++++

de favoriser sa compliance au traitement pharmacologique et de promouvoir la stabilité familiale.

DEVENIR DU TROUBLE BIPOLAIRE DE L'ADOLESCENT

Le trouble bipolaire de type I de l'adolescent, forme la plus sévère, semble s'inscrire dans un continuum avec la forme classique de l'adulte, avec les particularités décrites plus haut. Pourtant, il est légitime de s'interroger sur d'éventuelles spécificités en termes de devenir du fait d'un début précoce. Les études de devenir restent peu nombreuses malgré la reconnaissance de ce trouble et l'intérêt porté à ce domaine.

Les résultats des études de devenir sont assez variables en raison des différences méthodologiques (comme l'âge des sujets, l'hétérogénéité phénotypique (TB I, II, NOS) et les instruments métrométriques utilisés pour mesurer l'évolution clinique). La guérison de l'épisode aigu survient dans 40 à 100 p. 100 des cas sur une période de 1 à 2 ans selon les études [21, 34-36, 41, 71]. Certains facteurs de moins bon pronostic sont retrouvés dans la littérature comme un faible niveau socio-économique, des antécédents personnels d'épisode thymique, le sexe féminin dans une des études, un début plus précoce, une polarité mixte de l'épisode index. La présence de symptômes psychotiques est associée à des durées plus longues des épisodes maniaques [6, 31, 36, 41, 71]. Dans une étude de B. Geller et al. (2008), sur une durée de 8 ans d'évolution en moyenne, un début plus précoce et une attitude maternelle « peu chaleureuse » sont associés à un risque de rechute maniaque plus élevé et à la persistance des symptômes maniaques sur des périodes plus longues [36]. Plus récemment, dans l'étude COBY (*course and outcome of bipolar youth*), Birmaher et al. [7] montrent que les adolescents bipolaires type I

ont une meilleure réponse au traitement, mais des rechutes plus rapides que les adolescents répondant aux critères de trouble bipolaire non spécifié (NOS) [7]. Concernant la stabilité du diagnostic de TB I et le nombre de rechutes à moyen terme, on distinguera les études sur le TB I de celles incluant des adolescents bipolaires avec des critères « larges » (I, II, NOS). Elles sont présentées dans le tableau 15-VI.

Les facteurs prédictifs de la stabilité diagnostique du TB I de l'adolescent et du devenir psychosocial à moyen terme sont encore peu connus et les résultats des études parfois divergents. En effet, une étude naturaliste menée à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris) sur 80 adolescents bipolaires de type I sur une durée d'évolution de 8 ans en moyenne met en évidence une transition diagnostique vers un trouble schizophrénique ou schizo-affectif dans 38 p. 100 des cas. Par ailleurs, dans cette étude, la polarité de l'épisode index ou le sexe ne sont pas retrouvés comme des facteurs prédictifs. Néanmoins, il y a consensus sur le fait que la morbidité des troubles bipolaires de l'adolescent, et tout particulièrement du type I, est élevée avec un retentissement parfois dramatique sur l'adaptation scolaire, sociale et familiale, sans omettre le risque élevé de passages à l'acte suicidaire [8, 48].

CONCLUSION

L'existence des troubles bipolaires débutant à l'adolescence est aujourd'hui clairement établie, en particulier celle du trouble bipolaire de type I, rare mais sévère. La sémiologie chez l'adolescent présente des spécificités qui peuvent rendre parfois le diagnostic difficile. Les traitements médicamenteux issus de la pratique adulte ont progressivement fait l'objet d'études plus rigoureuses mais celles restent encore peu nombreuses. La poursuite des recherches dans ce domaine, en ciblant des groupes homogènes, est

TABLEAU 15-VI. – Études du devenir du trouble bipolaire.

<i>Études</i>	<i>Nombre de sujets, âge</i>	<i>Type de TB</i>	<i>Durée de suivi</i>	<i>Hospitalisation</i>	<i>Stabilité diagnostique</i>	<i>Rechutes (≥ 1)</i>	<i>Facteurs prédictifs de rechute</i>
<i>Critères étroits</i>							
Carlson (2000)	23, 15-21	TB I	2	Oui (maniaque)	81,8 p. 100	64,7 p. 100 (maniaque), 17,6 p. 100 (dépressive)	ND
Strober (1995)	54, 13-17	TB I	5	Oui	100 p. 100	44 p. 100	Sexe, symptômes psychotiques, antécédents familiaux, épisodes antérieurs, polarité à l'entrée = 0
Jairam (2004)	25, 9-16	TB I	4	Non	100 p. 100	64 p. 100	Antécédents personnels de dépression, durée plus longue de l'épisode index, score plus faible à CGAS au devenir, sexe, âge de début, épisode de début, polarité premier épisode, symptômes psychotiques, co-morbidités, hospitalisations, antécédents familiaux, CGAS, YMRS = 0
Delbello (2007)	71, 12-18	TB I	1	Oui (maniaque ou mixte)	100 p. 100	52 p. 100	Récurrences syndromiques associées à abus d'alcool, antidépresseurs, absence de prise en charge psychothérapeutique, rémission symptomatique = plus de garçons
Stingaris (2010)	93, 12-18	TB I, II	2	Non	100 p. 100	62,4 p. 100 ([hypo]-maniaque ou mixte)	ND
<i>Critères larges (TB NOS, DES)</i>							
Birmaher (2009) (COBY)	413, 7-17	TB-I, II, NOS	4	Non	100 p. 100	62,5 p. 100 (récurrence syndromique)	Moins bon pronostic (moindre chance de rémission complète) = début précoce, TB NOS, longue durée, faible niveau socio-économique, antécédents familiaux de troubles thymiques Récurrence = TB I, II (versus TB NOS), plus faible niveau socio-économique, antécédents familiaux de TB
Geller (2008)	115, 7-16	TB I prépubère	8	Non	100 p. 100	73,3 p. 100 (maniaque)	Attitude maternelle peu chaleureuse (plus de rechute maniaque et durée plus longue des symptômes)
Stingaris (2010)	84, < 12	SMD	2	Non	98,8 p. 100	1,2 p. 100 ([hypo]-maniaque ou épisode mixte)	ND

CGAS : *children's global assessment scale* ; COBY : *course and outcome of bipolar youth* ; DES : *dysrégulation émotionnelle sévère* ; ND : non disponible ; SMD : *severe mood dysregulation* ; TB : trouble bipolaire.

indispensable sachant que chez le sujet jeune, les effets secondaires des traitements médicamenteux sont plus fréquents et plus sévères. La mise en évidence de facteurs prédictifs du devenir est également un enjeu majeur afin de mieux cibler les modalités de prise en charge et diminuer ainsi la forte morbidité associée à ces troubles débutant à l'adolescence.

RÉFÉRENCES

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorder, 4th ed. (DSM-IV). Washington, American Psychiatric Association, 1994.
2. ANTHONY EJ, SCOTT P. Manic-depressive psychosis in childhood. *J Child Psychol Psychiatry*, 1960, 1 : 53-72.
3. BALLENGER JC, REUS VI, POST RM. The 'atypical' picture of adolescent mania. *Am J Psychiatry*, 1982, 139 : 602-606.
4. BASHIR M, RUSSEL J, JOHNSON G. Bipolar affective disorder in adolescence : a 10-year study. *Aust NZ J Psychiatry*, 1987, 21 : 36-43.
5. BARRETT AM. Manic depressive psychosis in childhood. *Int Clinics*, 1931, 3 : 205-217.
6. BIRMAHER B, AXELSON D, STROBER M et al. Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63 : 175-183.
7. BIRMAHER B, AXELSON D, GOLDSTEIN B 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 : 795-804.
8. BRENT DA, PERPER JA, MORITZ G et al. Suicide in affectively ill adolescents : a case-control study. *J Aff Disord*, 1994, 31 : 193-202.
9. BROTMAN MA, SCHMAJUK M, RICH BA et al. Prevalence, clinical correlates and longitudinal course of severe mood dysregulation in children. *Biol Psychiatry*, 2006, 60 : 991-997.
10. CALDERONI D, WUDARSKY M, BHANGHOO R et al. Differentiating childhood-onset schizophrenia from psychotic mood disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2001, 40 : 1190-1196.
11. CARLSON GA, STROBER M. Manic depressive illness in early adolescence : A study of clinical and diagnostic characteristics in six cases. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1978, 17 : 138-153.
12. CARLSON GA. Early onset bipolar disorder : clinical and research considerations. *J Clin Child Ado Psychology*, 2005, 34 : 335-345.
13. CARLSON GA, BROMET EJ, SIEVERS S. Phenomenology and outcome of subjects with early- and adult-onset psychotic mania. *Am J Psychiatry*, 2000, 157 : 213-219.
14. CARLSON GA, FENNING S, BROMET EJ. The confusion between bipolar disorder and schizophrenia in youth : where does it stand in the 1990s ? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1994, 33 : 453-460.
15. CHARFI F, COHEN D. Trouble hyperactif avec déficit de l'attention et trouble bipolaire sont-ils liés ? *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence*, 2005, 53 : 121-127.
16. COHEN D, TAÏEB O, FLAMENT M et al. Absence of cognitive impairment at long-term follow-up in adolescents treated with ECT for severe mood disorder. *Am J Psychiatry*, 2000, 157 : 460-462.
17. COHEN D, BONNOT O, BODEAU N et al. Adverses effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents in children and adolescents : a Bayesian meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*, 2012, 32 : 309-316.
18. CONSOLI A, DENIAU E, HUYHN C et al. Treatments in child and adolescent bipolar disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2007, 16 : 187-198.
19. CONSOLI A, SOULTANIAN C, TANGUY ML et al. Cotard's syndrome in adolescents and young adults is associated with a 9 time increased risk of bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2007, 9 : 1-4.
20. DAILEY LF, TOWNSEND BA, DYSKEN MW et al. Recidivism in medication-non compliant serious juvenile offenders with bipolar disorders. *J Clin Psychiatry*, 2005, 66 : 477-484.
21. DELBELLO MP, HANSEMAN D, ADLER CM et al. Twelve-month outcome of adolescents with bipolar disorder following first hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry*, 2007, 164 : 582-590.
22. DROTAR D, GREENLEY RN, DEMETER CA et al. Adherence to pharmacological treatment for juvenile bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2007, 46 : 831-839.
23. EGELAND JA, HOSTETTER AM, PAULS DL et al. Prodromal symptoms before onset of manic-depressive disorders suggested by first hospital admission histories. *J Am Acad Child Adol Psychiatry*, 2000, 39 : 1245-1252.
24. ESQUIROL JE. Des maladies mentales considérées sous le rapport médical, hygiénique et médico-légal. Paris, JB Baillères, 1838.
25. FINDLING RL, GRACIOUS BL, MCNAMARA NK et al. Rapid, continuous cycling and psychiatric comorbidity in pediatric bipolar I disorder. *Bipolar Disorder*, 2001, 3 : 202-210.
26. FORD T, GOODMAN R, MELTZER H. The British Child and Adolescent Mental Health Survey 1999 : the prevalence of DSM-IV disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2003, 42 : 1203-1211.
27. GELLER B, SUN K, ZIMMERMAN B et al. Complex and rapid-cycling in bipolar children and adolescents : a preliminary study. *J Affect Disord*, 1995, 34 : 259-268.
28. GELLER B, ZIMMERMAN B, WILLIAMS M et al. Diagnostic characteristics of 93 cases of a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype by gender, puberty and comorbid attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2000, 10 : 157-164.
29. GELLER B, BOLHOFNER K, CRANEY JL et al. Psychosocial functioning in a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2000, 39 : 1543-1548.
30. GELLER B, ZIMMERMAN B, WILLIAMS M et al. Phenomenology of prepubertal and early adolescent bipolar disorder : examples of elated mood, grandiose behaviors, decreased need for sleep, racing thoughts and hypersexuality. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2002, 12 : 3-9.

31. GELLER G, CRANEY JA. Prepubertal and early adolescent bipolar disorder-I phenotype : review of phenomenology and longitudinal course. *Bipolar Disord*, 2003, 5 : 243-256.
32. GELLER G, COOPER TB, SUN K et al. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adol Psychiatry*, 1998, 37 : 171-178.
33. GELLER B, FOX LW, CLARK KA. Rate and predictors of prepubertal bipolarity during follow-up of 6 to 12-year old depressed children. *J Am Acad Child Adol Psychiatry*, 1994, 33 : 461-468.
34. GELLER B, TILLMAN R, CRANEY JL, BOLHOFNER K. Four-year prospective outcome and natural history of mania in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Arch Gen Psychiatry*, 2004, 61 : 459-467.
35. GELLER B, CRANEY JL, BOLHOFNER K et al. Two-year prospective follow-up of children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Am J Psychiatry*, 2002, 159 : 927-933.
36. GELLER B, TILLMAN R, BOLHOFNER K et al. Child bipolar I disorder : prospective continuity with adult bipolar I disorder; characteristics of second and third episodes; predictors of 8 year outcome. *Arch Gen Psychiatry*, 2008, 65 : 1125-1133.
37. GOODWIN FK, JAMISON KR. Manic-depressive illness. New York, Oxford University Press, 1990.
38. Harrington R, Myatt T. Is preadolescent mania the same condition as adult mania ? A British perspective. *Biol Psychiatry*, 2003, 53 : 961-969.
39. HAGINO OR, WELLER EB, WELLER RA et al. Untoward effects of lithium treatment in children aged four through six years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1995, 34 : 1584-1590.
40. HEIVERANG E, STORMARK KM, LUNDERVOLD AJ et al. Psychiatric disorders in Norwegian 8- to 10-year-olds : an epidemiological survey of prevalence, risk factors, and service use. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2007, 46 : 438-447.
41. JAIRAM R, SRINATH S, GIRIMAJI SC et al. A prospective 4-5 year follow-up of juvenile onset bipolar disorder. *Bip Disord*, 2004, 6 : 386-394.
42. JOYCE PR. Age of onset in bipolar affective disorder and misdiagnosis as schizophrenia. *Psychol Med*, 1984, 14 : 145-149.
43. KIM-COHEN J, CASPI A, MOFFIT TE et al. Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60 : 709-717.
44. KOWATCH RA, FRISTAD M, BIRMAHER B et al. Treatment guidelines for children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2005, 44 : 213-235.
45. KRAEPELIN E. Manic depressive insanity and paranoia. Edinburg, Livingstone, 1921.
46. KRAMLINGER KG, POST RM. Ultra-rapid and ultrarapid cycling in bipolar affective illness. *Br J Psychiatry*, 1996, 68 : 314-323.
47. LEIBENLUFT E, CHARNEY DS, TOWBIN KE et al. Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *Am J Psychiatry*, 2003, 160 : 430-437.
48. LEWINSOHN PM, KLEIN DN, SEELEY JR. Bipolar disorders in a community sample of older adolescents : prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1995, 34 : 454-463.
49. LEWINSOHN PM, KLEIN DN, SEELEY JR. Bipolar disorder during adolescence and young adulthood in a community sample. *Bipolar Disord*, 2000, 2 : 281-293.
50. LEWIS L. Mood disorders : diagnosis, treatment and support from a patient perspective. *Psychopharmacol Bull*, 2001, 35 : 186-196.
51. LISH JD, DIME-MEENAN S, WHYBROW PC et al. The National depressive and manic-depressive association (DMDA) survey of bipolar disorder. *J Affect Disord*, 1994, 31 : 281-294.
52. LORANGER AW, LEVINE PW. Age at onset of bipolar affective illness. *Arch Gen Psychiatry*, 1978, 35 : 1345-1348.
53. McCLELLAN J. Commentary : treatment guidelines for child and adolescent bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2005, 44 : 236-239.
54. MILLER IW, KEITNER GI, RYAN CE et al. Family treatment for bipolar disorder : family impairment by treatment interactions. *J Clin Psychiatry*, 2008, 69 : 732-740.
55. NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH RESEARCH. Roundtable on prepubertal bipolar disorder. *J Am Acad Child Adol Psychiatry*, 2001, 40 : 871-878.
56. NICOLAS JD, CONSOLI A, PERISSE D et al. Manie et désinhibition sexuelle chez l'adolescente : intrications médico-légales et thérapeutiques. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence*, 2005, 53 : 142-148.
57. ORVASHEL H, PUIG-ANTICH J. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for school-age children, epidemiologic, 4th version. Ft Lauderdale, Nova University, 1987.
58. PATEL NC, DELBELLO MP, KECK PE et al. Phenomenology associated with age at onset in patients with bipolar disorder at their first psychiatric hospitalization. *Bipolar Disord*, 2006, 8 : 91-94.
59. PATEL NC, DELBELLO MP, KECK PE et al. Ethnic differences in maintenance antipsychotic prescription among adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2005, 15 : 938-946.
60. PAVULURI MN, BIRMAHER B, NAYLOR MW. Pediatric bipolar disorder : a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adol Psychiatry*, 2005, 44 : 846-871.
61. POGGE DL, WAYLAND-SMITH D, ZACCARIO M et al. Diagnosis of manic episodes in adolescent inpatients : Structured diagnostic procedures compared to clinical chart diagnoses. *Psy Reviews*, 2001, 101 : 47-54.
62. PUIG-ANTICH J. Biological factors in prepubertal major depression. *Pediatr Ann*, 1986, 15 : 867, 870-872, 873-874.
63. PUIG-ANTICH J. The schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children (kiddie-SADS). New York, New York State Psychiatric Institute, 1978.
64. ROSEN LN, ROSENTHAL NE, VAN DUSEN PH et al. Age at onset and number of psychotic symptoms in bipolar I and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*, 1983, 140 : 1523-1524.
65. SCHURHOFF F, BELLIVIER F, JOUVENT R et al. Early and late onset bipolar disorder : two different forms of manic depressive illness ? *J Affect Disord*, 2000, 58 : 215-221.
66. SCOTT J. Psychotherapy for bipolar disorder. *Br J Psychiatry*, 1995, 167 : 581-588.

67. SILVA RR, CAMPBELL M, GOLDEN RR. Side effects with lithium and placebo administration in aggressive children. *Psychopharmacol Bull*, 1992, 28 : 319-326.
68. SRINATH S, JANAROHLA N, REDDY YC et al. A prospective study of bipolar disorder in children and adolescents from India. *Act Psy Scand*, 1998, 98 : 437-442.
69. STRECKER EA. The prognosis in manic-depressive psychosis. *NY Med J*, 1921, 114 : 209-211.
70. STROBER M, MORRELL W, LAMPERT C et al. Relapse following discontinuation of lithium maintenance therapy in adolescents with bipolar I illness : a naturalistic study. *Am J Psychiatry*, 1990, 147 : 457-461.
71. STROBER M, SCHMIDT-LACKNER S, FREEMAN R et al. Recovery and relapse in adolescents with bipolar affective illness : a five-year naturalistic, prospective follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1995, 34 : 724-731.
72. STROBER M, CARLSON G. Bipolar illness in adolescents with major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1982, 39 : 549-555.
73. TAIEB O, FLAMENT MF, CHEVRET S et al. Clinical relevance of electroconvulsive therapy (ECT) in adolescents with severe mood disorder : evidence from a follow-up study. *Eur Psychiatry*, 2002, 17 : 206-212.
74. WALTER G, KOSTER K, REY JM. Electroconvulsive therapy in adolescents : experience, knowledge and attitudes of recipients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1999, 38 : 594-599.
75. WEINBERG W A, BRUMACK RA. Mania in childhood : Case studies and literature review. *Am J Dis Children*, 1976, 130 : 380-385.
76. WERRY J. Childhood and adolescent schizophrenic, bipolar and schizoaffective disorders : a clinical and outcome study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1991, 30 : 457-465.
77. WILENS TE, BIEDERMAN J, KWON A et al. Risk of substance use disorders in adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2004, 43 : 1380-1386.
78. WINOKUR G, SCHARFETTER C, ANGST J. Stability of psychotic symptomatology (delusions, hallucinations), affective syndromes and schizophrenic symptoms over episodes in remitting psychoses. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*, 1985, 234 : 303-307.
79. WORLD HEALTH ORGANIZATION. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva, World Health Organization, 1992.

TROUBLES BIPOLAIRES ET PÉRINATALITÉ

.....

A.-L. Sutter-Dallay, S. Denard, D. Dallay et M. Rebola

Les grossesses non planifiées surviennent plus fréquemment chez les femmes souffrant de troubles psychiatriques chroniques qu'en population générale [40]. Or, l'adaptation aux changements physiques, psychiques et sociaux de la période périnatale nécessite des capacités de réorganisation interpersonnelles et intrapsychiques. La circulaire n° 70 du 11 décembre 1992 du ministère de la Santé mettait déjà l'accent sur l'importance de la prévention des troubles mentaux de la mère dans le cadre des distorsions du lien mère-enfant et insistait sur la nécessité de favoriser les solutions mère-enfant. Le plan d'actions Psychiatrie & Santé mentale 2003 a souligné la nécessité d'offrir une structure médicopsychologique dans toutes les maternités. Enfin, la circulaire DHOS/DGS/02/6C n° 2005-300 relative à la promotion de la collaboration médicopsychologique en périnatalité et la circulaire DHOS-01-03/CNAMTS n° 2006-151, relative au cahier des charges national des réseaux de santé en périnatalité, définissent les grands axes de l'organisation des soins psychiques en périnatalité. De fait, il s'agit d'une période de haute vulnérabilité psychique puisque le risque relatif d'hospitalisation en milieu psychiatrique dans les 2 ans qui suivent une naissance est évalué à 1,6 avec une place très prépondérante pour les troubles de l'humeur, notamment bipolaires [8, 25, 26, 32].

Au cours du suivi, qu'il soit gynécologique ou psychiatrique, d'une femme en âge de procréer ayant une pathologie psychique, il faudrait toujours pouvoir aborder le thème de la fécondité. En l'absence de projet de grossesse, il est nécessaire de discuter du mode de contraception de la patiente. Certains thymorégulateurs anticonvulsivants sont fortement inducteurs enzymatiques, et peuvent diminuer l'efficacité d'une contraception orale ou des implants

progestatifs (carbamazépine, topiramate, oxcarbamazépine) [18]. À l'inverse, les contraceptions orales associant éthinyloestradiol/lévonorgestrel augmentent la clairance de la lamotrigine, nécessitant une titration [18]. Il faudrait également informer les patientes de l'impact de ces mêmes traitements sur leur fertilité, notamment en ce qui concerne les antipsychotiques, susceptibles d'entraîner des hyperprolactinémies.

En cas de projet de grossesse, les patientes doivent être informées de l'influence potentielle de l'état de grossesse sur l'évolution de leurs troubles, ainsi que des risques liés aux traitements au cours d'une réflexion de type bénéfice/risque. Cette démarche devrait associer la patiente, si possible son conjoint, et associer le psychiatre traitant, le gynécologue-obstétricien, les pédiatres de néonatalogie et le médecin généraliste. Le but est de mettre en balance le risque lié à une éventuelle rechute en cas d'interruption ou de modifications du traitement, et le risque tératogène et/ou fœto-toxique des traitements psychotropes. En effet, une décompensation maternelle durant la grossesse et/ou en post-partum peut entraîner des conduites à risque, mais également l'aggravation du pronostic de la maladie au long cours, puisqu'il s'agit d'un épisode supplémentaire. En ce qui concerne le fœtus, il faut évoquer les risques entraînés par le stress prénatal, l'augmentation de la consommation tabagique et/ou la prise de toxiques, ainsi que ceux liés à la prise de plusieurs psychotropes à doses curatives. En ce qui concerne le nourrisson, il faut souligner le risque potentiel d'une incapacité plus ou moins longue de la mère à s'occuper de son enfant, ainsi que du risque de distorsion des interactions [57].

Un suivi régulier par une équipe spécialisée doit être proposé lorsqu'il est possible. En l'absence de ce type de dispositif, toute prise en charge doit se faire

au sein d'un réseau multidisciplinaire pour anticiper les solutions thérapeutiques possibles (prolongement d'un séjour en maternité, hospitalisation mère-enfant en pédiatrie, aides à domicile...). Devant la complexité de ces prises en charge, au moins un contact avec une maternité de niveau 2 ou 3 est recommandé pour avis anténatal obstétrical et pédiatrique sur les stratégies thérapeutiques.

TROUBLE ANTÉRIEUR À LA GROSSESSE

Le risque de rechute périnatale chez les femmes présentant un trouble de l'humeur de type bipolaire est élevé. Il est d'environ 20 p. 100 durant la grossesse [66] et varie entre 50 et 70 p. 100 en post-partum [31, 66]. En post-partum, l'acmé du risque se situe entre J10 et J19. Les patientes sont majoritairement symptomatiques dès les premiers jours de post-partum [28], et 27 p. 100 des mères souffrant de troubles bipolaires sont hospitalisées durant l'année qui suit la naissance. Quarante pour cent des femmes hospitalisées en prénatal le sont à nouveau en post-partum, d'autant plus que les hospitalisations sont fréquentes, que la dernière hospitalisation est récente et a été longue [27, 45]. Enfin, la durée de la période de stabilité avant la grossesse ne semble pas diminuer significativement le risque de rechute en post-partum [15].

Des travaux récents suggèrent que certaines caractéristiques génétiques pourraient augmenter la vulnérabilité aux épisodes périnataux. Ainsi, N. Coyle et al. [12] ont montré que des variations du gène codant le transporteur de la sérotonine influenceraient la susceptibilité pour ce type d'épisodes, et P. Mahon et al. [36] trouvent que l'existence de symptômes thymiques en post-partum serait influencée par le gène *HMCN1*, par ailleurs fortement impliqué dans le codage de quatre sites de fixation des récepteurs aux œstrogènes.

TROUBLES À DÉCLENCHEMENT GRAVIDOPUERPÉRAL

Les travaux de R. Kendell et al. [32] sont fondateur de la reconnaissance épidémiologique de la fréquence des troubles psychiatriques en post-partum précoce. En étudiant les registres d'hospitalisation en psychiatrie sur une période de 12 ans (54 087 naissances), ils retrouvaient 120 hospitalisations dans les 90 premiers

jours du post-partum, avec un risque très élevé les 30 premiers jours ; 2 femmes pour mille nécessitaient donc une hospitalisation en psychiatrie dans le post-partum précoce. Des travaux plus récents montrent que 50 p. 100 de ces patientes n'ont aucun antécédent de trouble psychiatrique [61], quand 7 p. 100 des femmes présentant un trouble bipolaire présenteraient leur premier épisode dans un contexte de périnatalité [66].

Sur le plan clinique, 90 p. 100 de ces épisodes sont des épisodes mixtes ou maniaques avec caractéristiques psychotiques [27, 34]. Ils toucheraient plus fréquemment les primipares [5]. Certains travaux rapportent qu'ils auraient un meilleur pronostic en terme de retentissement social et de qualité de vie avec moins de récurrences que les troubles de l'humeur se déclenchant en dehors de la période périnatale [53], quand d'autres travaux ne vont pas dans ce sens [10].

Il est très important de souligner que, même s'il s'agit majoritairement de premiers épisodes, il est possible de travailler sur le mode de la prévention. La recherche systématique de facteurs de risque, comme des antécédents familiaux de troubles de l'humeur notamment périnataux [15], puis, dès les premiers jours du post-partum, des symptômes d'hypomanie qui semblent caractériser l'état clinique des patientes qui présenteront une psychose puerpérale [29], devraient pouvoir s'intégrer dans la pratique des équipes d'obstétrique. L'une des démarches préventives, simple et efficace, est de favoriser le sommeil des nouvelles accouchées. En effet, les changements dans l'architecture du sommeil de la période périnatale [56], associés aux événements physiques douloureux et au stress de la naissance, peuvent trouver comme voie finale des troubles majeurs du sommeil, pouvant favoriser la survenue d'épisodes de troubles de l'humeur [54].

RISQUES ÉVOLUTIFS

Il existe des risques développementaux pour les enfants de ces mères (revue *in* [57]), mais il existe aussi un risque vital. Le rapport « *Why mothers die, 2000-2002* » [51] identifiait les maladies mentales comme la cause principale de décès maternel périnatal au Royaume-Uni. De même, un rapport australien sur les décès maternels (1994-2002) suggère que les maladies mentales maternelles seraient l'une des principales causes de décès maternel périnatal, avec en grande

majorité des décès par suicide violent, ce qui pourrait suggérer un lien avec les troubles de l'humeur [4].

D'autre part, certains travaux montrent que les patientes commettant des infanticides présenteraient, au moment de l'acte, pour une large majorité, des épisodes de trouble bipolaire avec caractéristiques psychotiques [33].

TRAITEMENT

De manière générale, l'influence de la prise de médicaments sur l'enfant pendant la grossesse est différente selon que l'on est en période embryonnaire ou fœtale. Le risque tératogène concerne le premier trimestre de la grossesse, période d'organogenèse, mais, pour le système nerveux central, l'organogenèse dure bien au-delà de cette période, d'où la nécessité d'une vigilance toute particulière pendant la grossesse et en post-partum. Dans ce domaine, les problèmes éthiques sont évidents, ce qui explique que les travaux soient rares et souvent rétrospectifs [48]. Soulignons tout de même que, hormis certains médicaments thymorégulateurs, aucun psychotrope n'est contre-indiqué. Ainsi, devant une grossesse sous psychotrope, faut-il avant tout rassurer la patiente, car le stress entraîné par une annonce inquiétante peut, en lui-même, être générateur de décompensation.

Antipsychotiques

Antipsychotiques de première génération

PÉRIODE EMBRYONNAIRE-ORGANOGENÈSE

La prise d'antipsychotiques de première génération ne semble pas entraîner d'augmentation majeure du risque de malformations congénitales. Quelques travaux rétrospectifs anciens ont rapporté des cas de malformations, non confirmés depuis, notamment avec les phénothiazines. Les données restent rares (411 cas de grossesses exposées publiées) et concernent parfois des prescriptions non psychiatriques (phénothiazines pour les vomissements gravidiques, par exemple) [23].

PÉRIODES FŒTALE ET NÉONATALE

Le risque majeur, pendant les deux derniers trimestres d'une grossesse chez une femme prenant des neuroleptiques, est celui de la survenue d'une hypoperfusion placentaire, avec un risque d'hypoxie et de souffrance cérébrale fœtale. Chez le nouveau-né, une surveillance pédiatrique est recommandée

(rares cas de syndrome extrapyramidaux, sédation, anomalies du tonus musculaire, ictère, troubles cardiorespiratoires, occlusions fonctionnelles). Enfin, sur le plan de la tératogenèse comportementale, aucune donnée valide à long terme n'est disponible à l'heure actuelle.

COMPLICATIONS MATERNELLES

L'utilisation des antipsychotiques de première génération ne semble pas entraîner de troubles métaboliques notoires, même si quelques résultats sporadiques rapportent une apparition ou une aggravation de diabètes gestationnels [50].

Antipsychotiques de seconde génération

PÉRIODE EMBRYONNAIRE-ORGANOGENÈSE

Les effets des antipsychotiques de seconde génération sur le développement de l'embryon et du fœtus ne sont pas encore assez bien connus pour permettre de fournir des *guidelines* claires. M. Reis et B. Källén [50] mettent en évidence une augmentation globale significative des taux de malformations notamment cardiaques, toutes molécules confondues.

De manière plus spécifique, les données concernant l'olanzapine (molécule la plus étudiée) la rispéridone et la clozapine, ne révèlent pas d'augmentation significative du risque de malformations congénitales ou de complications obstétricales [20]. En revanche, il existerait fréquemment des effets extrapyramidaux néonataux. L'aripiprazole n'est pas indiqué en raison du risque malformatif retrouvé dans les études animales et devant l'absence quasi complète de données chez l'être humain [23], de même que la quétiapine qui reste très rarement étudiée.

Enfin, il n'existe aucune donnée publiée à l'heure actuelle concernant l'amisulpride, mais le (centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT), www.lecrat.org) recommande de ne pas arrêter le traitement sauf s'il est possible d'envisager une prescription alternative, et l'Agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) [2] estime son utilisation « envisageable » durant toute la grossesse.

PÉRIODES FŒTALE ET NÉONATALE

De manière générale, il semble que les nouveau-nés de femmes traitées par antipsychotique atypique puissent plus fréquemment présenter un surpoids (facteur de risque d'obésité, de maladies cardiovasculaires et de diabète à l'âge adulte), indépendamment de la pathologie maternelle [46] et soient plus souvent hospitalisés en service de néonatalogie [59].

Concernant la clozapine, molécule qui s'accumule chez le fœtus, il est recommandé de pratiquer des numérations formules sanguines hebdomadaires à la recherche d'une neutropénie durant les six premiers mois de vie, même si aucune publication ne rapporte pour le moment de complication de ce type [22]. Quelques cas sporadiques de complications néonatales sous rispéridone ont été rapportés, notamment des syndromes de sevrage et des troubles extrapyramidaux [11]. Enfin, des complications périnatales ont été rapportés dans environ 15 p. 100 des cas en cas d'exposition anténatale à l'olanzapine, mais aucune donnée n'est disponible sur le type la gravité et l'issue de ces troubles [22].

Notons que la tératogenèse développementale reste pour ainsi dire inconnue. Une seule étude rétrospective rapporte des effets psychiatriques et neurologiques chez des adolescents exposés in utero à l'olanzapine et à la rispéridone [1]. Une étude chez le rat rapporte des effets à long terme sur la croissance, la motricité et la mémoire lors d'une exposition anténatale à la rispéridone [68].

COMPLICATIONS MATERNELLES

Les antipsychotiques de seconde génération augmenteraient le risque de complications métaboliques [20], sachant qu'une obésité installée avant une grossesse augmente déjà le risque global de malformations chez le fœtus.

La clozapine et l'olanzapine sont les deux molécules pour lesquelles le risque de complications métaboliques durant la grossesse est reconnu, tout particulièrement en ce qui concerne le diabète gestationnel, alors que la rispéridone, l'amisulpride, l'aripiprazole et la quétiapine ne semblent pas augmenter ce risque.

Antipsychotiques et allaitement

Chez les femmes qui souhaitent allaiter, la « mise à disposition » permanente de la mère pour son nourrisson prive la mère de sommeil, et peut représenter un facteur de stress en soi (mise en place de l'allaitement parfois difficile, incertitudes quant aux quantités données). Ces dimensions sont à prendre en compte dans la réflexion bénéfique/risque d'un traitement par antipsychotiques durant un allaitement, en plus de l'effet direct des molécules sur le nouveau-né.

Tous les médicaments psychotropes sont excrétés dans le lait maternel, mais pas de façon égale et tous les nourrissons n'ont pas le même métabolisme, sachant qu'ils ont tous une fonction hépatique et rénale immature et donc basse [21]. Chez les patientes déjà traitées

en fin de grossesse, l'allaitement maternel expose particulièrement le nouveau-né à un surdosage, du fait de la demi-vie d'élimination relativement longue de la plupart des médicaments, et des fonctions hépatiques et rénales basses des nouveau-nés. C'est le cas de l'amisulpride, dont le passage dans le lait entraîne des doses relatives chez l'enfant de 10 p. 100 de la dose maternelle. À l'inverse, l'halopéridol, l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone sont peu excrétés dans le lait avec des doses relatives chez l'enfant inférieures à 3 p. 100. [44].

Enfin, rappelons que, pour les femmes qui choisissent de ne pas allaiter, les agonistes dopaminergiques tel que la bromocriptine, classiquement prescrits pour inhiber la montée de lait, doivent être proscrits, car ils peuvent induire des décompensations, notamment thymiques [42]. L'alternative consiste en des mesures non médicamenteuses, qui n'empêchent pas la montée laiteuse mais la minimisent (restriction hydrique modérée, anti-inflammatoires locaux, contention mammaire).

Conduite à tenir

Si une décompensation nécessitant la prescription d'antipsychotiques survient durant la période périnatale, qu'il s'agisse d'un premier épisode ou d'une rechute, une prise en charge médicamenteuse rapide est toujours indiquée. Pour des patientes déjà traitées, il est conseillé de maintenir le traitement efficace. Pour des patientes traitées pour la première fois, il est conseillé de débiter par de la chlorpromazine, puis d'adapter le traitement en fonction de la tolérance et de son efficacité.

Thymorégulateurs

Lithium

PÉRIODE EMBRYONNAIRE-ORGANOGENÈSE

Le lithium est tératogène chez les invertébrés à fortes doses. Les données chez l'être humain, très alarmistes après les travaux de M. Schou et de son équipe dans les années 1970, sont actuellement beaucoup plus nuancées. L'exposition au lithium in utero semble corrélée à une augmentation de la fréquence des malformations cardiaques, (environ 7 p. 100 contre 1 p. 100 en population générale) [24], bien que la dernière méta-analyse ne mette pas en évidence de lien formel entre la prise de lithium durant une grossesse et la survenue de malformations cardiaques [37]. Il semble également impossible d'affirmer ou

d'infirmier la spécificité de l'influence du lithium sur la survenue de maladies d'Ebstein [24]. Le risque de tératogénèse comportementale et cognitive a été évalué dans les années 1970 par M. Schou à 5 ans et, dans cette étude, les « bébés-lithium » ne présentaient aucune particularité [52]. Une seule étude récente a étudié le devenir de 15 enfants à l'âge de 15 ans et ne trouve pas d'effet significatif sur la croissance, le développement neurologique, cognitif ou comportemental [62].

FŒTUS ET NOUVEAU-NÉ

La prise de lithium pendant la période fœtale est susceptible d'entraîner une augmentation significative du poids de naissance. Par ailleurs, il est recommandé de surveiller la lithiémie et la fonction cardiaque chez le nouveau-né. Quelques cas isolés de goitres, d'ictères ou de diabètes néphrogéniques ont pu être rapportés sporadiquement dans la littérature. Il est donc conseillé d'orienter ces patientes vers des maternités de niveau 2 ou 3.

ALLAITEMENT

Il n'existe que de rares données à propos de l'allaitement sous lithium. Les quelques travaux rapportent des taux sanguins infantiles souvent important, allant jusqu'à 50 p. 100 des taux maternels [6]. La marge thérapeutique étroite et l'augmentation de la lithiémie en cas de déplétion sodée (chaleur, fièvre, diarrhée, vomissements...), potentiellement fréquente chez le nouveau-né, contre-indiquent a priori l'allaitement.

CONDUITE À TENIR

Le lithium n'est donc plus réellement contre-indiqué durant le premier trimestre de la grossesse et ne représente certainement pas une indication d'interruption de grossesse de nos jours. En effet, le risque de malformations cardiaques, s'il existe, est à relativiser devant les progrès du dépistage échographique et de la chirurgie cardiaque. La conduite à tenir est ici, encore plus qu'avec les autres psychotropes, l'évaluation de la balance bénéfique/risque pour chaque patiente. Ainsi, les travaux d'A. Viguera et al. [64, 65] soulignent tout l'intérêt d'une thymorégulation lorsqu'elle est nécessaire : les patientes qui arrêtent leur traitement par lithium durant une grossesse, comparativement à des patientes non enceintes, ont 2 fois plus de risques de rechute postnatale qui surviennent alors 4 fois plus rapidement, et durent 5 fois plus longtemps. S'il est décidé d'interrompre un traitement par lithium, l'arrêt doit se faire progressivement, même en cas d'exposition de l'embryon, car le risque tératogène est actuellement

considéré comme moindre comparé à celui de la décompensation générée par un arrêt abrupt [8]. En cas d'exposition au premier trimestre, une surveillance par écho-Doppler entre 18 et 20 semaines d'amé-norrhée (SA), par un échographiste de référence à la recherche d'anomalies cardiaques est recommandée. Si le traitement est maintenu durant toute la grossesse, une surveillance régulière des lithiémies plasmatiques et intra-érythrocytaires maternelles est nécessaire à cause des variations importantes de la volémie et de l'augmentation du taux d'excrétion rénale pendant la grossesse. Une diminution progressive des doses, dans les jours précédant l'accouchement, est recommandée pour éviter un surdosage en suites de couches. Durant le travail, il est nécessaire de maintenir une bonne hydratation afin d'éviter le surdosage et le risque de toxicité néonatale. Enfin, en post-partum, il faut effectuer des dosages quotidiens du lithium plasmatique et intra-érythrocytaire, avec adaptation des posologies, jusqu'au retour à l'équilibre. Notons que certains auteurs proposent une brève fenêtre thérapeutique dans les jours précédant l'accouchement, avec une reprise du traitement dès la naissance.

Carbamazépine

PÉRIODE EMBRYONNAIRE-ORGANOGENÈSE

La carbamazépine n'est pas contre-indiquée par la Food and Drug Administration, ni par l'Afssaps. Cette molécule est considérée comme l'anti-épileptique présentant le moins de risques sur le plan tératogénique par les neurologues. Certains travaux ont tout de même relevé une diminution du périmètre crânien, des retards de croissance intra-utérins, ou des syndromes polymalformatifs (craniofacial, hypoplasie des ongles, malformation cardiaque, hypospadias) deux fois plus fréquents qu'en population générale, mais surtout une augmentation du taux de spina bifida chez les enfants exposés pendant le premier trimestre de la grossesse (1 versus 0,1 p. 100 en population générale).

FŒTUS ET NOUVEAU-NÉ

Hormis l'effet inducteur enzymatique de la carbamazépine et la nécessité d'une supplémentation en vitamines D et K en fin de grossesse et après l'accouchement, aucun autre effet délétère n'a été rapporté. La tératogénèse cognitive et comportementale a été étudiée chez des enfants de 6 à 13 ans [63]. La seule différence significative entre les exposés et les non exposés est une diminution des capacités d'attention notée par les parents, mais qui n'est pas mise en évidence par les tests cognitifs ou par les enseignants.

ALLAITEMENT

Il n'existe aucune donnée concernant l'allaitement sous carbamazépine chez la femme souffrant de troubles bipolaires. Les travaux chez les femmes souffrant d'épilepsie soulignent l'importance d'une surveillance pédiatrique rapprochée en raison de la toxicité hépatique de la molécule et de l'immatunité hépatique des nouveau-nés.

CONDUITE À TENIR

Devant l'augmentation nette du risque de malformations congénitales, des mesures spécifiques sont nécessaires : apport d'acide folique 5 mg/j, 2 mois avant et 1 mois après la conception en prévention des anomalies de fermeture du tube neural. Un suivi échographique est préconisé pour dépister l'existence d'éventuelles anomalies de fermeture du tube neural (entre 12 et 13, puis à 22 SA) ainsi que le dosage sérique maternel de l' α -foetoprotéine (faite au cours du HT21) avant 18 SA et par échographie [8]. Enfin, un suivi de l'enfant par des pédiatres de service de néonatalogie est recommandé.

Valproates**PÉRIODE EMBRYONNAIRE-ORGANOGENÈSE**

Le premier trimestre de la grossesse est une contre-indication relative à la prescription de valproates. Le risque tératogène est important avec un taux global de malformations (principalement des malformations du tractus urogénital et des membres) aux environs de 10 p. 100 (4 fois plus qu'avec les autres anti-épileptiques), principalement en ce qui concerne le système nerveux central (1 à 2 contre 0,1 p. 100 en population générale) [17, 19]. En cas d'exposition en début de grossesse, pour certains auteurs, le risque tératogène prime sur celui de décompensation thymique, et un arrêt rapide est préconisé.

FŒTUS ET NOUVEAU-NÉ

Le valproate peut être à l'origine d'un syndrome hémorragique chez le nouveau-né, dont l'étiologie reste mal élucidée (association de troubles de l'agrégation plaquettaire, thrombopénie, diminution du fibrinogène). La surveillance de l'hémostase est nécessaire chez la mère avant l'accouchement et chez le nouveau-né à la naissance. Il semble exister également un risque d'insuffisance hépatocellulaire pour le nouveau-né. Enfin, certaines publications récentes font état d'un possible retard psychomoteur chez les enfants de mères traitées ainsi que d'une possible augmentation du risque d'autisme (2,8 p. 100 pour les enfants

exposés aux anti-épileptiques versus 0,9 p. 100 chez les contrôles, avec 6,3 p. 100 des enfants exposés au valproate) [7].

ALLAITEMENT

Il n'existe aucune donnée concernant l'allaitement sous valproates chez la femme souffrant de troubles bipolaires. Les travaux chez les femmes souffrant d'épilepsie soulignent l'importance d'une surveillance pédiatrique rapprochée en raison de la toxicité hépatique de la molécule et de l'immatunité hépatique des nouveau-nés.

CONDUITE À TENIR

Devant l'augmentation nette du risque de malformations congénitales engendré par la prise de valproates durant la grossesse, des mesures spécifiques sont nécessaires avec l'apport d'acide folique 5 mg/j, 2 mois avant et 1 mois après la conception pour la prévention des anomalies de fermeture du tube neural. D'autre part, un suivi échographique est préconisé pour dépister l'existence d'éventuelles anomalies de fermeture du tube neural (entre 12 et 13 puis à 22 SA) ainsi que le dosage sérique maternel de l' α -foetoprotéine (faite au cours du HT21) avant 18 SA et par échographie [8].

Pendant la grossesse et après la naissance, il faut également surveiller la coagulation et la fonction hépatique de la mère et de l'enfant de manière régulière, de même que les taux sanguins maternels.

Lamotrigine, topiramate et gabapentine

La lamotrigine n'est pas contre-indiquée pendant la grossesse. Elle pourrait toutefois provoquer des dysgénésies d'organe, et la possibilité d'une relation dose-effet a été soulevée, même si elle ne semble pas confirmée pour le moment [60]. Il n'existe actuellement pas de données humaines concernant le topiramate et la gabapentine. Pour ces anticonvulsivants, l'adjonction d'acide folique est également conseillée, avant la conception et en début de grossesse, même si l'efficacité de cette mesure n'est pas validée.

L'allaitement sous lamotrigine est contre-indiqué en raison du risque d'accumulation chez le nouveau-né.

Benzodiazépines**PÉRIODE EMBRYONNAIRE-ORGANOGENÈSE**

Les benzodiazépines ont été mises en cause dans l'apparition de malformations, notamment faciales

dans les années 1970. Ces travaux n'ayant pas pris en compte des facteurs de confusion majeurs, tels la prise concomitante d'alcool, d'autres traitements psychotropes et l'existence d'une épilepsie, ces résultats ne peuvent être considérés comme valides. Actuellement, les benzodiazépines ne sont pas considérées comme des molécules à potentiel tératogène [14].

FŒTUS ET NOUVEAU-NÉ

La prise de benzodiazépines par la mère en période foetale entraîne en revanche deux types de risques importants. D'une part, la survenue d'un *floppy infant syndrome* (surdosage avec hypotonie musculaire, hypothermie, détresse respiratoire) lié à la prise de fortes doses avant la naissance. Traité, ce syndrome régresse en quelques jours. D'autre part, l'apparition d'un syndrome de sevrage (hyperexcitabilité, trémulations, crises convulsives) survenant plus à distance et nécessitant une surveillance pédiatrique dans les premières semaines de vie. Il faut souligner que la prise chronique de benzodiazépines, même à faibles doses, est susceptible de générer un sevrage chez l'enfant.

Enfin, des données récentes rapportent une augmentation du risque de faible poids de naissance, de score d'Apgar bas et de troubles respiratoires [9].

L'une des principales difficultés est que nombre de patientes prennent ce type de traitement sans prévenir leur obstétricien : la survenue de troubles chez le bébé révèlent souvent la prise de benzodiazépines.

ALLAITEMENT

L'anxiolytique de choix en cours d'allaitement est l'oxazépan, associé à une surveillance de la survenue de signes de sédation (sommeil prolongé, diminution de la succion, mauvaise prise de poids). Les autres anxiolytiques doivent être évités, soit que leur passage dans le lait n'est pas négligeable, soit que leur passage dans le lait n'est pas évalué (centre de référence sur les agents tératogènes, www.lecrat.org).

CONDUITE À TENIR

Si nécessaire, une molécule de demi-vie courte sans métabolites actifs, de type oxazépan, en prises ponctuelles, semble le meilleur choix.

Électroconvulsivothérapie

L'utilisation de électroconvulsivothérapie (ECT) durant la grossesse est réservée à des indications d'urgence vitale, ou à des situations où l'utilisation de médicaments est hasardeuse ou inefficace.

EFFETS DES ECT SUR L'EMBRYON ET LE FŒTUS

Le danger des ECT pendant la grossesse est l'anoxie du bébé pendant la crise. Une intubation endotrachéale et une hyperventilation de la patiente en pré-critique sont recommandées. Le risque d'avortement ou de menace d'accouchement prématuré est faible. En effet, l'utérus, muscle lisse, ne présente pas de contraction pendant la crise convulsive, et la curarisation permet une relaxation des muscles de la sangle abdominale. Un monitoring doit être pratiqué, permettant de surveiller la survenue éventuelle d'une souffrance foetale. Au long cours, un suivi de 19 ans d'enfants dont les mères avaient eu des ECT durant la grossesse ne trouve pas de différence significative entre les enfants de mères traitées par ECT et les témoins, en ce qui concerne le risque de tératogenèse physique ou comportementale [30].

Une revue récente d'E. Anderson [3] rapporte que « bien qu'il y ait peu de données disponibles dans la littérature, il semble que les ECT soient un traitement efficace pour les troubles psychiatriques graves durant la grossesse et que le risque pour la mère et le fœtus soit faible ».

Antidépresseurs

PÉRIODE EMBRYONNAIRE-ORGANOGENÈSE

Les études animales n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes des antidépresseurs tricycliques, et les données colligées jusque-là ne révèlent rien de significatif. Les effets à long terme restent inconnus.

Pour les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antidépresseurs noradrénergiques, la méta-analyse de T. Einarson et A. Einarson [16], colligeant toutes les études depuis 1996, ne trouve pas d'association entre l'exposition au citalopram, à la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine, la sertraline, la venlafaxine ou la mirtazapine, et une augmentation du risque de malformation congénitale. Mais, d'autres travaux depuis [49, 67] rapportent une augmentation du risque de malformations cardiaques (communication interauriculaire ou interventriculaire) notamment avec la sertraline et le citalopram, et ce surtout en cas d'association de deux ISRS.

Enfin, un travail de J. Mills [41] a trouvé une augmentation du risque d'hypertension artérielle pulmonaire chez les enfants de mères ayant pris de ISRS après la 20^e semaine de grossesse, comparativement à un groupe contrôle. Bien sûr, ces dernières données sont à confirmer, mais elles rendent nécessaires actuellement une évaluation bénéfique/risque attentive lors

de la prise d'antidépresseurs sérotoninergiques et/ou noradrénergiques durant une grossesse.

FŒTUS ET NOUVEAU-NÉ

Pour le fœtus, il n'y a aucun risque majeur connu à la prise d'antidépresseurs tricycliques par la mère pendant les deux derniers trimestres de la grossesse. Mais l'imprégnation atropinique du nouveau-né entraîne un risque de syndrome de sevrage (détresse respiratoire, convulsions, tachycardie, rétention urinaire, troubles digestifs, hyperthermies, troubles du sommeil), qui nécessite une surveillance neurologique, respiratoire et digestive en néonatal.

Pour les antidépresseurs sérotoninergiques et autres, les effets sur le fœtus et le nouveau-né restent peu explorés. Il ne semble pas exister de risque de complications périnatales majeures. Un syndrome associant une hyperexcitabilité motrice, des troubles du sommeil, des troubles respiratoires et des troubles du transit, notamment à type de coliques, est fréquemment rapporté avec les ISRS. La méta-analyse d'E. Moses-Kolko et al. [43] comparant les enfants de mères traitées par ISRS en début de grossesse ou d'enfants de mères non traitées, à ceux de mères traitées en fin de grossesse retrouve un risque relatif de 3 de présenter ce type de syndrome ; l'origine de ce syndrome n'est pas encore clairement élucidée : syndrome de sevrage ou syndrome lié à l'imprégnation sérotoninergique ? Un travail de N. Lund et al. [35] rapporte une augmentation du risque d'accouchement prématuré, de score d'Apgar faible et d'admission en service de néonatalogie.

Enfin, des études récentes soulignent la survenue possible de troubles du développement psychomoteur et d'une augmentation possible du risque de syndromes autistiques [13].

ALLAITEMENT

Seules la paroxétine et la sertraline ne passent que faiblement dans le lait, et sont donc recommandés si la mère souhaite allaiter. Un suivi pédiatrique rapproché doit, là aussi, être proposé.

CONDUITE À TENIR

Environ 2 p. 100 des femmes prennent des antidépresseurs durant une grossesse [55]. Cette prescription fréquente est probablement liée à la banalisation de la prescription de ces molécules, et doit attirer la vigilance des cliniciens. Le bien-fondé de ces traitements doit toujours être réévalué en période périnatale.

Pour les antidépresseurs tricycliques, il est conseillé de baisser les posologies en fin de grossesse et de

surveiller le bébé de manière rapprochée durant la période néonatale précoce. Pour les ISRS, les directives sont les mêmes, notamment depuis la publication des derniers travaux.

CONCLUSION

Ainsi la prise en charge de troubles psychiatriques périnataux, et donc des troubles bipolaires, nécessite avant toute chose le développement de collaborations multidisciplinaires, par le biais du travail en réseau et de la liaison avec les services d'obstétrique et de pédiatrie néonatale [58]. Le développement de l'entretien prénatal précoce (plan périnatalité 2005-2007, circulaire DHOS, juillet 2005), permettant aux femmes de discuter avec les professionnels de la santé périnatale de leurs facteurs de vulnérabilité, devrait permettre d'avoir accès plus facilement à ces populations fragiles dans une démarche préventive.

En effet, l'une des particularités de la période périnatale est la réelle possibilité de travailler sur le mode de la prévention, aussi bien maternelle qu'infantile. Il faut donc toujours avoir à l'esprit toute l'importance d'inclure dans le suivi des femmes en période de fécondité la dimension de leur fertilité, et cela bien avant qu'elles ne soient enceintes.

RÉFÉRENCES

1. AAGAARD L, HANSEN EH. Adverse drug reactions from psychotropic medicines in the paediatric population : analysis of reports to the Danish Medicines Agency over a decade. *BMC Res Notes*, 2010, 23 : 176.
2. AFSSAPS. Livret médicaments et grossesse, psychiatrie. Saint-Denis, Afssaps, 2007.
3. ANDERSON EL, RETI IM. ECT in pregnancy : a review of the literature from 1941 to 2007. *Psychosom Med*, 2009, 71 : 235-242.
4. AUSTIN MP, KILDEA S, SULLIVAN E. Maternal mortality and psychiatric morbidity in the perinatal period : challenges and opportunities for prevention in the Australian setting. *Med J Aust*, 2007, 186 : 364-367.
5. BERGINK V, LAMBREGTSE-VAN DEN BERG MP, KOORENGEVEL KM et al. First-onset psychosis occurring in the postpartum period : a prospective cohort study. *J Clin Psychiatry*, 2011, 72 : 1531-1537.
6. BOGEN DL, SIT D, GENOVESE A et al. Three cases of lithium exposure and exclusive breastfeeding. *Arch Womens Ment Health*, 2012, 15 : 69-72.
7. BROMLEY RL, MAWER G, CLAYTON-SMITH J, BAKER GA, LIVERPOOL AND MANCHESTER NEURODEVELOPMENT GROUP. Autism spectrum disorders following in utero

- exposure to antiepileptic drugs. *Neurology*, 2008, 71 : 1923-1924.
8. BURT VK, RASGON N. Special considerations in treating bipolar disorder in women. *Bipolar Disord*, 2004, 6 : 2-13.
 9. CALDERON-MARGALIT R, QIU C, ORNOY A et al. Risk of preterm delivery and other adverse perinatal outcomes in relation to maternal use of psychotropic medications during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 201 : 1-8.
 10. COLOM F, CRUZ N, PACCHIAROTTI I et al. Postpartum bipolar episodes are not distinct from spontaneous episodes : implications for DSM-V. *J Affect Disord*, 2010, 126 : 61-64.
 11. COPPOLA D, RUSSO LJ, KWARTA RF JR, VARUGHESE R, SCHMIDER J. Evaluating the postmarketing experience of risperidone use during pregnancy : pregnancy and neonatal outcomes. *Drug Saf*, 2007, 30 : 247-264.
 12. COYLE N, JONES I, ROBERTSON E et al. Variation at the serotonin transporter gene influences susceptibility to bipolar affective puerperal psychosis. *Lancet*, 2000, 28 : 1490-1491.
 13. CROEN LA, GREYER JK, YOSHIDA CK. Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 2011, 68 : 1104-1112.
 14. DOLOVICH LR, ADDIS A, VAILLANCOURT JM et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft : meta-analysis of cohort and case-control studies. *Br Med J*, 1998, 317 : 839-843.
 15. DOYLE K, HERON J, BERRISFORD G et al. The management of bipolar disorder in the perinatal period and risk factors for postpartum relapse. *Eur Psychiatry*, 2012, 27 : 563-569.
 16. EINARSON TR, EINARSON A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations : a meta-analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2005, 14 : 823-827.
 17. ERNST CL, GOLDBERG JF. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. *J Clin Psychiatry*, 2002, 63 : 42-55.
 18. GAFFIELD ME, CULWELL KR, LEE CR. The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. *Contraception*, 2011, 83 : 16-29.
 19. GALBALLY M, SNELLEN M, WALKER S et al. Management of antipsychotic and mood stabilizer medication in pregnancy : recommendations for antenatal care. *Aust NZ J Psychiatry*, 2010, 44 : 99-108.
 20. GENTILE S. Clinical utilization of atypical antipsychotics in pregnancy and lactation. *Ann Pharmacother*, 2004, 38 : 1265-1271.
 21. GENTILE S. Infant safety with antipsychotic therapy in breast-feeding : a systematic review. *J Clin Psychiatry*, 2008, 69 : 666-673.
 22. GENTILE S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophr Bull*, 2010, 36 : 518-544.
 23. GENTILE S, TOFANI S, BELLANTUONO C. Aripiprazole and pregnancy : a case report and literature review. *J Clin Psychopharmacol*, 2011, 31 : 531-532.
 24. GILES JJ, BANNIGAN JG. Teratogenic and developmental effects of lithium. *Curr Pharm Des*, 2006, 12 : 1531-1541.
 25. GLANGEAUD-FREUDENTHAL NMC, POINSO F. Orages à l'aube de la vie. Liens précoces, pathologies puerpérales et développement des nourrissons dans les unités parents-bébé. Toulouse, Érès, 2009.
 26. GLANGEAUD-FREUDENTHAL NMC, SUTTER-DALLAY AL, THIEULIN AC et al. Inpatient mother-and-child postpartum psychiatric care : factors associated with improvement in maternal mental health. *Eur Psychiatry*, 2011, 26 : 215-223.
 27. HARLOW BL, VITONIS AF, SPAREN P et al. Incidence of hospitalization for postpartum psychotic and bipolar episodes in women with and without prior prepregnancy or prenatal psychiatric hospitalizations. *Arch Gen Psychiatry*, 2007, 64 : 42-48.
 28. HERON J, ROBERTSON BLACKMORE E, MCGUINNESS M, CRADDOCK N, JONES I. No 'latent period' in the onset of bipolar affective puerperal psychosis. *Arch Womens Ment Health*, 2007, 10 : 79-81.
 29. HERON J, MCGUINNESS M, BLACKMORE ER et al. Early postpartum symptoms in puerperal psychosis. *BJOG*, 2008, 115 : 348-353.
 30. IMPASTATO DJ, GABRIEL AR, LARDARO HH. Electric and insulin shock therapy during pregnancy. *Dis Nerv Syst*, 1964, 25 : 542-546.
 31. JONES I, CRADDOCK N. Bipolar disorder and childbirth : the importance of recognising risk. *Br J Psychiatry*, 2005, 186 : 453-454.
 32. KENDELL RE, CHALMERS JC, PLATZ C. Epidemiology of puerperal psychoses. *Br J Psychiatry*, 1987, 150 : 662-673.
 33. KIM JH, CHOI SS, HA K. A closer look at depression in mothers who kill their children : is it unipolar or bipolar depression. *J Clin Psychiatry*, 2008, 69 : 1625-1631.
 34. KLOMPENHOUWER JL, VAN HULST AM. Classification of postpartum psychosis : a study of 250 mother and baby admissions in The Netherlands. *Acta Psychiatr Scand*, 1991, 84 : 255-261.
 35. LUND N, PEDERSEN LH, HENRIKSEN TB. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure in utero and pregnancy outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2009, 163 : 949-954.
 36. MAHON PB, PAYNE JL, MACKINNON DF et al. Genome-wide linkage and follow-up association study of postpartum mood symptoms. *Am J Psychiatry*, 2009, 166 : 1229-1237.
 37. MCKNIGHT RF, ADIDA M, BUDGE K et al. Lithium toxicity profile : a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2012, 25 : 721-728.
 38. MENDHEKAR DN. Possible delayed speech acquisition with clozapine therapy during pregnancy and lactation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2007, 19 : 196-197.
 39. MERLOB P, STAHL B, KLINGER G. Outcome of infants exposed to olanzapine during breastfeeding. *Gilad O. Breastfeed Med*, 2011, 6 : 55-58.
 40. MILLER WH JR, BLOOM JD, RESNICK MP. Prenatal care for pregnant chronic mentally ill patients. *Hosp Community Psychiatry*, 1992, 43 : 942-943.
 41. MILLS JL. Depressing observations on the use of selective serotonin-reuptake inhibitors during pregnancy. *N Engl J Med*, 2006, 354 : 636-638.
 42. MISDRAHI D, CHALARD R, VERDOUX H. Postpartum mania induced by Bromocriptine : a case report. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2006, 35 : 79-81.

43. MOSES-KOLKO EL, BOGEN D, PEREL J et al. Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors : literature review and implications for clinical applications. *JAMA*, 2005, 293 : 2372-2383.
44. MORETTI ME. Psychotropic drugs in lactation. *Motherisk Update* 2008. *Can J Clin Pharmacol*, 2009, 16 : 49-57.
45. MUNK-OLSEN T, LAURSEN TM, MENDELSON T et al. Risks and predictors of readmission for a mental disorder during the postpartum period. *Arch Gen Psychiatry*, 2009, 66 : 189-195.
46. NEWHAM JJ, THOMAS SH, MACRITCHIE K et al. Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics : prospective comparison study. *Br J Psychiatry*, 2008, 192 : 333-337. Erratum in : *Br J Psychiatry*, 2008, 192 : 477.
47. NEWPORT DJ, CALAMARAS MR, DEVANE CL et al. Atypical antipsychotic administration during late pregnancy : placental passage and obstetrical outcomes. *Am J Psychiatry*, 2007, 164 : 1214-1220.
48. NORDON C, SUTTER AL, VERDOUX H. [Management of women with bipolar disorders from conception through the postpartum period.] *Presse Méd*, 2007, 36 : 1913-1918.
49. PEDERSEN LH, HENRIKSEN TB, VESTERGAARD M, OLSEN J, BECH BH. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations : population based cohort study. *Br Med J*, 2009, 23 : 339.
50. REIS M, KÄLLÉN B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *J Clin Psychopharmacol*, 2008, 28 : 279-288.
51. ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS. Sixth report of confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom : "Why mothers die, 2000-2002". London, 2004.
52. SCHOU M, GOLDFIELD MD, WEINSTEIN MR, VILLENEUVE A. Lithium and pregnancy. I. Report from the Register of Lithium Babies. *Br Med J*, 1973, 2 : 135-136.
53. SERRETTI A, OLGIATI P, COLOMBO C. Influence of postpartum onset on the course of mood disorders. *BMC Psychiatry*, 2006, 26 : 4.
54. SHARMA V, MAZMANIAN D. Sleep loss and postpartum psychosis. *Bipolar Disord*, 2003, 5 : 98-105.
55. SIE SD, WENNINK JM, VAN DRIEL JJ et al. Maternal use of SSRIs, SNRIs and NaSSAs : practical recommendations during pregnancy and lactation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2011 [Epub ahead of print].
56. SUTTER AL, DEMOTES-MAINARD J, HENRY C, BOURGEOIS ML. Sommeil en période gravido-puerpérale et chez la mère, le fœtus et le nouveau-né. *Confrontations psychiatriques*, 1997, 38 : 337-359.
57. SUTTER-DALLAY AL. Retentissement des pathologies psychiatriques parentales sur le développement de l'enfant : une revue de la littérature. *In* : N Glangeaud-Freudenthal, F Poinso. Orages à l'aube de la vie. Liens précoces, pathologies puerpérales et développement des nourrissons dans les unités parents-bébé. Toulouse, Érès, 2009.
58. SUTTER-DALLAY AL, GUEDENEY N. Concept de psychiatrie périnatale, histoire, applications, limites. *EMC Psychiatrie*, 2010, 141 : 1-8.
59. SUTTER-DALLAY AL, LACAZE I, CHAZAUD C et al. Psychotropes, grossesse et adaptation néonatale du nouveau-né. Étude exploratoire (unité mère-enfant, Bordeaux : 2001-2007). *Ann Méd Psychol*, 2010, 168 : 628-631.
60. VAJDA FJ, GRAHAM J, ROTEN A et al. Teratogenicity of the newer antiepileptic drugs ; the Australian experience. *J Clin Neurosci*, 2012, 19 : 57-59.
61. VALDIMARSÓTTIR U, HULTMAN CM, HARLOW B, CNATTINGIUS S, SPARÉN P. Psychotic illness in first-time mothers with no previous psychiatric hospitalizations : a population-based study. *PLoS Med*, 2009, 10 : 6.
62. VAN DER LUGT NM, VAN DE MAAT JS, VAN KAMP IL et al. Fetal, neonatal and developmental outcomes of lithium-exposed pregnancies. *Early Hum Dev*, 2012, 88 : 375-378.
63. VAN DER POL MC, ADDERS-ALGRA M, HUISJES HJ, TOUWEN BCL. Antiepileptic medication in pregnancy : late effects on the children's nervous central system development. *Am J Obstet Gynecol*, 1991, 164 : 121-128.
64. VIGUERA AC, NONACS R, COHEN LS et al. Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry*, 2000, 157 : 179-184.
65. VIGUERA AC, WHITFIELD T, BALDESSARINI RJ et al. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy : prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry*, 2007, 164 : 1817-1824.
66. VIGUERA AC, TONDO L, KOUKOPOULOS AE et al. Episodes of mood disorders in 2,252 pregnancies and postpartum periods. *Am J Psychiatry*, 2011, 168 : 1179-1185.
67. WILLIAMS M, WOOLTORTON E. Paroxetine (Paxil) and congenital malformations. *CMAJ*, 2005, 22 : 1320-1321.
68. ZUO J, LIU Z, OUYANG X et al. Distinct neurobehavioral consequences of prenatal exposure to sulpiride (SUL) and risperidone (RIS) in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008, 32 : 387-397.

TROUBLES BIPOLAIRES RÉVÉLÉS PAR LA MISE SOUS INTERFÉRON CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT D'HÉPATITE C

.....

S. Gard et A. Daveluy

Les données actuelles de la littérature laissent à penser que le trouble bipolaire est une maladie au déterminisme complexe et aux mécanismes encore mal connus. Dans ce contexte, toute observation clinique tendant à ouvrir de nouvelles perspectives quant au déterminisme de la maladie s'avère pertinente et digne d'intérêt ; ainsi les troubles de l'humeur induits par des traitements qui font intervenir des mécanismes cytokinergiques, comme le traitement par interféron α (aujourd'hui essentiellement proposé aux patients souffrant d'hépatite C). Dans la littérature dédiée à la iatrogénie de l'interféron, la dépression a longtemps occupé la première place. Cependant, des données récentes tendent à infléchir ce constat, au profit d'une vision plus complexe, intégrant des tableaux cliniques rattachables au trouble bipolaire de l'humeur. Au-delà du problème de santé publique, des effets secondaires psychiatriques peuvent altérer la bonne marche d'un traitement antiviral et la survenue de symptômes maniaques pose la question du rôle des cytokines dans la physiopathologie des troubles bipolaires.

SITUATION DU PROBLÈME

L'infection par le virus de l'hépatite C représente un enjeu majeur de santé publique. La prévalence en population générale de patients porteurs d'anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C est actuellement estimée à un peu moins de 1 p. 100 en France [16]. Cette infection virale, qui se transmet par voie sanguine,

peut se compliquer de cirrhose hépatique dans environ 20 p. 100 des cas, voire de carcinome hépatocellulaire à hauteur de 3 p. 100 [22]. Par ailleurs, le recours aux soins est limité du fait de la méconnaissance du statut sérologique de nombreux patients.

La prévalence de l'hépatite C varie selon les paramètres sociologiques et environnementaux des malades. Ainsi, en milieu carcéral, évoque-t-on une prévalence qui serait 4 à 5 fois supérieure à celle retrouvée en milieu libre. De la même façon, parmi une population de patients souffrant de troubles psychiatriques, le taux s'élèverait à 6 ou 7 p. 100 [1].

Ces variations de prévalence sont à corrélérer au mode majoritaire de contamination ; l'usage de drogues par voie intraveineuse est plus fréquent en milieu carcéral. Le virus de l'hépatite C touche particulièrement les personnes présentant une vulnérabilité pour les troubles mentaux. Or, l'interféron est connu pour induire potentiellement des pathologies psychiatriques. À ce jour, malgré les avancées thérapeutiques et la mise à disposition de nouvelles molécules, l'interféron reste le traitement de référence dans l'hépatite C. Dans la mesure où il n'existe pas d'autre option thérapeutique, il convient d'être particulièrement vigilant et précis dans l'examen clinique psychiatrique des patients traités.

Bien que les troubles psychiatriques secondaires à un traitement antiviral par interféron soient dominés par les troubles dépressifs, l'observation clinique semble ouvrir une perspective différente. L'irritabilité ou l'hostilité sont souvent retrouvées dans les troubles de l'humeur induits par l'interféron. Les données

de la littérature permettent d'étayer cette hypothèse de « l'infiltration » de ces tableaux cliniques par des symptômes du spectre bipolaire.

La caractérisation sémiologique est un préalable indispensable au choix de la stratégie thérapeutique. En filigrane se pose la question de la place des antidépresseurs, légitime face à un syndrome dépressif exempt de tout symptôme de la lignée maniaque, ce qui est beaucoup plus sujet à caution dans le cas inverse. Pour faire face à cette difficulté, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a édité en 2008 une mise au point destinée aux soignants intervenant dans la prise en charge de ces patients. L'absolue nécessité de repérer les antécédents psychiatriques personnels avant traitement est largement soulignée, tout comme les stratégies thérapeutiques à mettre en place en cas d'apparition d'effets secondaires de nature psychiatrique [1]. On y insiste également sur l'importance de mettre en place une collaboration efficace entre les différents intervenants médicaux, notamment entre les hépatologues et les psychiatres.

Des auteurs français ont souligné ce problème dans deux études « en miroir ». Dans un premier volet, une enquête a été diligentée auprès d'infectiologues et d'hépatogastro-entérologues prenant en charge des patients atteints d'hépatite C : l'ampleur du problème que constituent les troubles psychiatriques et les troubles addictifs a été mis en exergue, tout comme le défaut de travail en partenariat puisque moins de la moitié des médecins interrogés seulement déclaraient travailler en collaboration avec un psychiatre ou un psychologue [17].

Dans un deuxième opus [16], la parole fut donnée cette fois aux psychiatres et aux psychologues impliqués dans la prise en charge de ces patients, sur la base d'entretiens en face à face avec un enquêteur formé. L'intervention d'un professionnel de santé mentale survenait après le début du traitement « toujours » ou « souvent » dans 68 p. 100 des cas, la plupart du temps pour gérer une crise, et non pour prévenir sa survenue. Ce défaut de travail « en amont » est ainsi en décalage avec les recommandations édictées par l'ANSM dans sa mise au point, où l'on insiste sur l'importance d'une évaluation précoce, avant la mise en place du traitement antiviral. L'absence de systématisation d'un soin psychiatrique et psychologique coordonné constituerait une réelle perte de chance de guérison pour certains patients souffrant d'une hépatite C et d'un trouble psychiatrique. La souffrance psychique ajoutée aux effets secondaires somatiques vient altérer fortement l'observance thérapeutique et l'espoir de voir le traitement aboutir à un succès.

CLINIQUE DES EFFETS SECONDAIRES PSYCHIATRIQUES SOUS INTERFÉRON

L'importance des effets secondaires psychiatriques induits par l'interféron est difficile à préciser du fait d'une grande variabilité dans les chiffres de prévalence, la méthodologie variant d'une étude à l'autre. Leur nature est très variable, allant des symptômes comportementaux à des syndromes psychiatriques classiques, notamment de nature thymique. On retrouve également, dans un grand nombre de cas, des manifestations psychiatriques sub-syndromiques. Les manifestations liées à la maladie (littéralement « le comportement de maladie ») sont des phénomènes très fréquents chez les patients sous interféron. De façon physiologique, cette appellation qualifie les comportements en lien avec la réponse immunitaire et qui impliquent le système nerveux central. Il s'agit de phénomènes infectieux tels que la fièvre, l'asthénie, le repli, le désintérêt, l'anorexie ou l'hypersomnie. La mise en jeu du système nerveux central est la conséquence de l'action des cytokines au niveau cérébral. L'immunothérapie cytokinergique, telle que l'administration d'interféron aux patients souffrant d'hépatite C, reproduit ce mécanisme et peut provoquer les mêmes symptômes, qui sont autant d'effets indésirables.

La littérature portant sur les effets secondaires psychiatriques de l'interféron est dominée par la description des états dépressifs qui sont le plus souvent rapportés et les mieux étudiés. L'évaluation de la dépression s'appuie trop souvent sur la passation d'échelles psychométriques évaluant l'intensité symptomatique, y compris dans son expression somatique à travers l'atteinte des fonctions instinctuelles, modifiées par les manifestations liées à la maladie. La symptomatologie dépressive se trouve alors probablement surévaluée [5]. Il paraît ainsi plus pertinent d'utiliser des instruments visant à définir une catégorie diagnostique basée sur la classification DSM comme le MINI (*mini-international neuropsychiatric interview*) [25]. Le critère de durée, de permanence des symptômes sur une certaine échelle de temps, est ainsi primordial, car il permet de s'affranchir de la rythmicité symptomatique inhérente au schéma d'injection de l'interféron. En effet, les symptômes neurovégétatifs, qui peuvent majorer faussement une évaluation quantitative de la symptomatologie dépressive, sont mouvants, maximaux le lendemain de l'injection de l'interféron pour s'atténuer voire disparaître à distance de la dernière prise.

Dans l'ensemble des études à notre disposition, la prévalence de l'épisode dépressif majeur induit par le traitement antiviral se situe entre 30 et 45 p. 100 des patients traités [11], 1 à 2 fois supérieure au chiffre retrouvé en population générale [15].

Cependant, la pratique clinique semble, au-delà des données de la littérature, relativiser plus encore la place de la dépression induite, au profit de tableaux cliniques marqués par une hyperréactivité émotionnelle, une hostilité et une impulsivité marquées. Ce constat n'est pas antinomique avec l'importante prévalence de la dépression, dans la mesure où plusieurs voix s'élèvent pour souligner le caractère restrictif de l'approche catégorielle de la dépression, qui ne permet pas toujours de retranscrire la diversité des tableaux cliniques présentés.

En décrivant les épisodes dépressifs selon une approche dimensionnelle, C. Henry et al. [12] ont montré, dans une étude basée sur la passation d'une échelle d'évaluation multidimensionnelle, la MATHyS (*multi-dimensional assesment of thymic states*), que le diagnostic d'épisode dépressif majeur regroupait des tableaux cliniques différents. Le groupe de patients répondant au diagnostic d'épisode dépressif majeur selon les critères DSM-IV-TR [2] n'était pas homogène. Une analyse en *cluster* a individualisé deux groupes : l'un comportait des patients dont l'état était marqué par une inhibition dans toutes les dimensions avec une hyporéactivité émotionnelle. Au contraire, le second groupe de dépressions était caractérisé par une subexcitation associée à une hyperréactivité émotionnelle.

D'autres auteurs se sont attachés à décrire ces tableaux dépressifs imprégnés de symptomatologie maniaque comme F. Benazzi [3] et G. Perugi et al. [23].

Ces travaux offrent une nouvelle compréhension des troubles de l'humeur induits par l'interféron. Ainsi, la lecture clinique qu'imposent ces travaux sur les dépressions « mixtes » pourrait s'appliquer aux descriptions des troubles dépressifs induits par l'interféron. Finalement, ne peut-on pas considérer que cette surenchère de la dépression dans la bibliographie serait en fait un artefact lié à un défaut de considération d'éléments de la lignée maniaque au profit de symptômes dépressifs, plus facilement identifiables par les patients et les évaluateurs ?

Certains articles abordent cette question et décrivent des tableaux d'allure mixte, où la part des symptômes de la polarité inverse vient « colorer » les épisodes dépressifs à des degrés divers. L'irritabilité, classiquement décrite dans les épisodes maniaques ou hypomaniaques dysphoriques, serait ainsi retrouvée à une fréquence entre 24 et 35 p. 100, selon deux études

pivots [10, 21]. F. Lotrich et al. [19] ont fait passer une évaluation psychométrique large, s'appuyant sur un outil à 90 items, la SCL-90 (*symptom check-list 90*), à des patients traités par interféron et ribavirine pour une hépatite C. Le diagnostic d'épisode dépressif majeur fut posé chez 39 p. 100 de ces patients, avec une majoration significative d'hostilité au cours du premier mois de traitement.

De même, une étude française majeure [6] publiée en 2005 porte sur la caractérisation des épisodes thymiques présentés sous un traitement associant interféron et ribavirine. Dans ce travail, 93 patients ont été inclus avant traitement et évalués de façon prospective en trois temps, sur une durée de 12 semaines, avec plusieurs instruments dont le MINI. On retrouve des manifestations psychiatriques chez 32 p. 100 d'entre eux consistant en la survenue d'épisodes thymiques, comprenant tous des éléments symptomatiques de la lignée maniaque. Soixante pour cent des patients ne remplissaient pas les critères diagnostiques de l'épisode dépressif majeur, mais recevaient un diagnostic d'épisode maniaque ou mixte. Quant aux 40 p. 100 restant, leur état correspondait à une dépression mixte. Dans une étude italienne, L. Dell'Osso et al. [7] ont recherché, chez 49 patients sur le point d'être traités par interféron, des antécédents de symptômes maniaques sub-syndromiques ou de traits de tempérament évoquant une vulnérabilité bipolaire. Les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques ou addictifs ont été exclus de l'étude. Conformément à l'hypothèse de départ, les patients présentant un score élevé à la sous-échelle « manie » à l'état de base avaient une probabilité plus importante de développer un épisode dépressif sous interféron. Autrement dit, la mise en évidence de symptômes maniaques infraliminaires tendrait à constituer un facteur prédictif de l'évolution vers un épisode dépressif.

Au-delà de l'atteinte thymique, les patients souffrant d'hépatite C et traités par interféron se plaignent assez couramment de troubles cognitifs pouvant altérer leur qualité de vie. En dehors de tout traitement, l'infection par le virus de l'hépatite C peut être associée à des troubles cognitifs. Les facteurs de co-morbidité comme la dépression, l'asthénie ou les usages de drogues passés ou présents peuvent participer à cette altération. Cependant, des études montrent une atteinte cognitive indépendante de ces facteurs, notamment sur la concentration ou sur la mémoire de travail [8]. L'existence de troubles cognitifs induits par l'interféron chez ces patients, indépendamment de l'action virale, reste sujette à caution en raison de l'hétérogénéité de ces études [22]. Certaines tendent cependant à prouver

que l'interféron pourrait générer des troubles cognitifs, indépendamment de la symptomatologie thymique ou anxieuse associée. K. Lieb et al. [18] montrent ainsi, en évaluant des patients souffrant d'hépatite C avant et après traitement, une action directe (allant dans le sens d'une altération) de cette cytokine sur certaines fonctions comme la vitesse d'exécution, la mémoire immédiate, la mémoire de travail ou la fluence verbale. Ces trois dernières fonctions sont classiquement associées au cortex préfrontal, ce qui corrobore certaines données d'imagerie fonctionnelle montrant que de faibles doses d'interféron α , administrées à des patients souffrant d'hépatite C, sont associées à un hypométabolisme préfrontal [14].

COMMENT PRÉVENIR LA SURVENUE D'EFFETS SECONDAIRES PSYCHIATRIQUES ?

Ainsi, du fait de la potentielle sévérité des troubles de l'humeur induits par le traitement antiviral, convient-il d'être vigilant. Une bonne stratégie consiste à repérer les patients susceptibles de présenter un effet secondaire psychiatrique. Les experts de l'ANSM insistent sur le temps d'évaluation préthérapeutique. En rappelant que l'instauration d'un traitement antiviral est rarement une urgence, les auteurs recommandent de prendre le temps d'expliquer au patient (en y associant si possible un de ses proches) les effets secondaires attendus du traitement. À cette occasion, les effets secondaires psychiatriques sont recherchés, notamment au travers d'un examen anamnestique où sont précisés d'éventuels antécédents de consultation spécialisée ou d'hospitalisation en psychiatrie. Il faut aussi rechercher un antécédent de mauvaise tolérance psychiatrique de l'interféron au cours d'un éventuel traitement antérieur, ainsi que la prise d'un thymorégulateur ou d'un antipsychotique au cours de l'année écoulée. Si l'un de ces éléments est retrouvé, il est recommandé de prendre l'avis d'un psychiatre avant de débiter tout traitement [1].

En plus de l'examen des antécédents, une attention toute particulière doit être portée sur l'état du patient au moment d'introduire le traitement antiviral. Les experts insistent sur l'examen clinique qui doit rechercher un épisode dépressif caractérisé, un trouble bipolaire déstabilisé et évaluer le risque suicidaire. D'éventuels troubles du comportement doivent être explorés (agressivité, impulsivité, irritabilité et hypermotivité) tout comme un abus ou une dépendance

aux substances. Pour faciliter cette investigation diagnostique, les experts recommandent l'utilisation de trois modules extraits du MINI [25], consacrés au diagnostic de l'épisode dépressif majeur, de l'épisode maniaque et à l'évaluation du risque suicidaire. Théoriquement, peu de patients doivent être exclus des protocoles thérapeutiques, comme l'a préconisé la conférence de consensus du National Institut of Health en 2002. Il est stipulé dans ce texte, rédigé par un collège d'experts, d'étendre les protocoles scientifiques et thérapeutiques portant sur l'hépatite C à la population de patients souffrant de troubles psychiatriques et de troubles liés à l'usage de substances. Il est préconisé par l'ANSM de stabiliser un éventuel trouble psychiatrique avant de débiter un traitement antiviral.

À ce stade, la question de la mise en place d'un traitement psychotrope, (notamment antidépresseur), dans un but prophylactique, se pose. La prescription à titre préventif est-elle légitime dans ce cas ? Les données de la littérature ne nous permettent pas de répondre pour le moment à cette interrogation. Afin de discriminer, parmi la population de patients en attente de traitement par interféron, ceux qui doivent faire l'objet d'une vigilance particulière sur le plan psychiatrique, la mise en évidence d'éventuels facteurs prédictifs prend toute sa pertinence. Dans une étude récente, P. Franzen et al. [9] ont évalué le potentiel prédictif des altérations du sommeil au sein d'une population de 86 patients normothymiques en instance de débiter un traitement par interféron. Les troubles du sommeil étaient évalués par une échelle spécifique, la *Pittsburgh sleep quality index* [4]. Les patients obtenant à cette échelle un score supérieur à 10, signant une altération significative du sommeil, avaient une probabilité 10 fois supérieure de présenter un épisode dépressif majeur. Les épisodes dépressifs étaient marqués par une tendance marquée à la colère et l'irritabilité. Les auteurs suggèrent la possibilité d'une physiopathologie commune aux troubles de l'humeur induits par l'interféron et aux troubles du sommeil, basée sur l'implication des cytokines pro-inflammatoires.

COMMENT FAIRE FACE À L'ÉMERGENCE D'EFFETS SECONDAIRES PSYCHIATRIQUES EN COURS DE TRAITEMENT ?

Compte tenu de la fréquence et de la diversité des effets indésirables psychiatriques associés au

traitement de l'hépatite C et en raison de leur sévérité potentielle, il convient d'observer une grande vigilance afin de détecter et de prendre en charge de manière précoce et adaptée toute modification de l'état habituel du patient. Les effets indésirables psychiatriques surviennent généralement entre le premier et le troisième mois de traitement [1], mais peuvent apparaître plus tard, voire en fin de traitement. Concernant la prise en charge de ces troubles, les experts de l'ANSM rappellent l'intérêt de la prise en charge psychothérapeutique et médicosociale. Concernant les consommateurs de toxiques, il est stipulé que la coordination médicale doit être renforcée.

La sévérité de certains tableaux cliniques ne laisse pas d'autres options que le traitement médicamenteux. Concernant l'usage des antidépresseurs, ils sont préconisés dans le traitement de l'épisode dépressif d'intensité modérée à sévère. En raison de leur efficacité et de leur bon profil de tolérance, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont à privilégier.

De la même manière, les auteurs recommandent l'usage des sels de lithium en tant que thymorégulateur dans le traitement des épisodes maniaques et hypomaniaques, en raison de leur bonne tolérance hépatique. Toute molécule possédant une potentielle toxicité hépatique (comme certains anticonvulsivants) est à prescrire avec prudence. Les antipsychotiques constituent un recours possible, notamment dans le traitement des épisodes maniaques [1].

Au regard de la place que peuvent prendre les symptômes maniaques dans les tableaux de déstabilisation de l'humeur induits par le traitement de l'hépatite C, il convient de s'attarder sur les préconisations thérapeutiques, et notamment sur la place des antidépresseurs.

Tout d'abord, bien qu'ils soient recommandés dans les épisodes dépressifs majeurs, la prescription des antidépresseurs chez les patients sous interféron α n'a fait l'objet de d'un nombre limité d'études.

En raison du risque de majoration de symptômes de la lignée maniaque, largement présents dans les tableaux thymiques selon l'étude Constant [6], il est légitime de penser qu'avant de prescrire un antidépresseur, il convient de procéder à un examen clinique psychiatrique attentif. Celui-ci devra être axé sur la recherche d'une hyperréactivité émotionnelle (dominée par l'irritabilité et la colère), d'une agitation psychomotrice ou de manifestations auto- ou hétéro-agressives, autant de symptômes susceptibles d'être aggravés par une prescription d'antidépresseur.

À l'inverse, les antipsychotiques constituent un recours intéressant dans la prise en charge de tableaux cliniques comportant des symptômes de la lignée

maniaque. Dans une étude reprenant la cohorte de patients inclus dans l'étude Constant citée plus haut, C. Henry et al. [13] ont démontré l'efficacité de l'amisulpride chez des patients présentant des états de déstabilisation thymique impliquant à des degrés divers des symptômes de la lignée maniaque. Parmi ces 24 patients, 23 ont vu leur état s'améliorer suffisamment pour mener à terme leur traitement antiviral. La posologie était faible à modérée, de 100 et 600 mg/j, adaptée à la prise en charge d'états maniaques, de dépressions mixtes, ou d'hypomanies dysphoriques. Ces deux dernières entités, intégrables dans le « spectre de la mixité », peuvent être particulièrement délicates à diagnostiquer. La prédominance de la souffrance morale et des cognitions est susceptible d'amener le clinicien sur la fausse piste d'un épisode dépressif. Le risque serait de prescrire un traitement antidépresseur, qui pourrait provoquer l'apparition de symptômes (hypo)maniaques.

APPROCHE PHYSIOPATHOLOGIQUE : MÉCANISMES IMMUNITAIRES DANS LE DÉTERMINISME DU TROUBLE BIPOLAIRE

Quel est le mode d'action de l'interféron sur le système nerveux central ? S'intéresser aux effets de cette molécule en conditions physiopathologiques permet d'élargir la réflexion sur les hypothèses étiopathogéniques du trouble bipolaire. Les cytokines pro-inflammatoires, dont l'interféron, agiraient directement sur le système nerveux central et induiraient diverses modifications, adaptatives : les manifestations liées à la maladie. Certains auteurs proposent une hypothèse biochimique sous-tendant l'influence de l'interféron, utilisé comme traitement immunomodulateur, sur le compartiment encéphalique [24, 26].

On insiste sur le rôle de l'indoléamine-2,3-dioxygénase (IDO), activée par certains médiateurs de l'inflammation, dont l'interféron α et l'interféron γ . Cette enzyme provoquerait la dégradation du tryptophane en kynurénine. Le déficit en tryptophane provoque alors une déplétion en sérotonine (son produit de dégradation). L'insuffisance de la synthèse en sérotonine pourrait avoir un effet direct sur le système nerveux central et induire des troubles psychiatriques. Par ailleurs, les produits de dégradation de la kynurénine (la 3-hydroxy-kynurénine et l'acide quinolinique) auraient une action neurotoxique par hyperactivation

des canaux NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et entraîneraient un stress oxydatif conduisant à l'apoptose.

Cette action neurotoxique viendrait s'ajouter à l'inhibition de l'activité des astrocytes, provoquée par certaines cytokines inflammatoires. L'interleukine 1 et le *tumor necrosis factor α* , dont la synthèse est stimulée par l'interféron, tendraient à réduire la capture du glutamate (dont l'accumulation est neurotoxique) par les astrocytes [26].

Ainsi l'interféron se distingue-t-il par sa iatrogénicité toute particulière, marquée par l'induction de troubles psychiques, dont la nature s'apparenterait à celle des épisodes qui émaillent le cours des troubles de l'humeur, notamment bipolaires. Cela explique l'efficacité des traitements habituellement proposés dans la prise en charge des états maniaques ou mixtes, comme les antipsychotiques.

M. Wichers et al. [27] ont tenté de définir les caractéristiques biologiques permettant d'identifier des facteurs prédictifs de l'évolution sous interféron. Le taux plasmatique de certaines cytokines (récepteurs solubles de l'interleukine 2, interleukines 6 et 10) était, dans cette étude, retrouvé significativement augmenté au sein de la population de patients développant un épisode dépressif au cours du traitement par interféron. Un haut degré d'activation immunitaire préalable à la mise en place d'un traitement immunomodulateur rendrait les sujets à risque de développer un épisode dépressif et donc constituerait en quelque sorte un marqueur de vulnérabilité dépressive.

Les variations en termes d'immunité à médiation cellulaire, notamment dans le sens d'une hyperactivation, pourraient-elles constituer un endophénotype pour la dépression ? Cette hypothèse mériterait d'être étayée par des études cliniques portant sur des apparentés sains de patients souffrant de trouble dépressif.

Au-delà de l'approche phénotypique, certains auteurs se sont attelés à rechercher un substratum génotypique à la vulnérabilité thymique face aux cytokines inflammatoires. F. Lotrich et al. [20] ont étudié le polymorphisme du gène codant une protéine intervenant dans la recapture de la sérotonine chez des patients normothymiques depuis 6 mois et sur le point d'être traités par interféron pour une hépatite C. Parmi les différents profils alléliques possibles, le polymorphisme La-La était associé à un meilleur profil évolutif, avec moins d'épisodes dépressifs induits.

En cela, les effets secondaires d'ordre thymique retrouvés sous interféron constituent un bon exemple d'interaction gène-environnement dans la genèse d'un trouble psychiatrique.

CONCLUSION

Ainsi les troubles de l'humeur induits par le traitement antiviral de l'hépatite C, fondé sur l'interféron α , sont-ils marqués par la présence de symptômes de la lignée maniaque. Ce constat n'est pas forcément en accord avec les données classiques de la littérature, mettant surtout en avant la problématique dépressive. La prise en charge thérapeutique doit être adaptée en conséquence et peut faire appel à des molécules habituellement réservées au traitement du trouble bipolaire, dans la limite du profil de tolérance conféré par la maladie hépatique.

Cela questionne également la physiopathologie des troubles de l'humeur, dans la mesure où le traitement cytokinergique à visée antivirale pourrait entraîner une cascade d'événements biochimiques dont l'aboutissement serait le déclenchement d'un épisode thymique. Ce « modèle pharmacologique » de déstabilisation de l'humeur rejoint de nombreux travaux mettant en exergue l'hypothèse inflammatoire dans le déterminisme des troubles psychiatriques, notamment des troubles de l'humeur.

RÉFÉRENCES

1. AFSSAPS. Mise au point. Évaluation et prise en charge des troubles psychiatriques chez les patients adultes infectés par le virus de l'hépatite C et traités par (peg) interféron alfa et ribavirine. Saint-Denis, Afssaf, 2008.
2. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed, text revision. Washington, American Psychiatric Association, 2000.
3. BENAZZI F. Major depressive episodes with hypomanic symptoms are common among depressed outpatients. *Compr Psychiatry*, 2001, 42 : 139-143.
4. BUYSSE DJ, REYNOLDS CF 3rd, MONK TH et al. The Pittsburgh sleep quality index : a new instrument for a psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, 1989, 28 : 193-213.
5. CASTERA L, CONSTANT A, HENRY C, COUZIGOU P. Manifestations psychiatriques au cours du traitement de l'hépatite chronique C. *Gastroentérol Clin Biol*, 2005, 29 : 123-133.
6. CONSTANT A, CASTERA C, DANTZER R et al. Mood alterations during interferon-alfa therapy in patients with chronic hepatitis C : evidence for an overlap between manic/hypomanic and depressive symptoms. *J Clin Psychiatry*, 2005, 66 : 1050-1057.
7. DELL'OSSO L, PINI S, MAGGI L et al. Subthreshold mania as predictor of depression during interferon treatment in HCV+ patients without current or lifetime psychiatric disorders. *J Psychosom Res*, 2007, 62 : 349-355.

8. FORTON DM, THOMAS HC, MURPHY CA et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology*, 2002, *35* : 433-439.
9. FRANZEN PL, BUYSSE DJ, RABINOVITZ M et al. Poor sleep quality predicts onset of either major depression or subsyndromal depression with irritability during interferon-alpha treatment. *Psychiatry Res*, 2010, *177* : 240-245.
10. FRIED MW, SHIFFMAN ML, REDDY KR et al. Peg interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 2002, *347* : 975-982.
11. GALVÃO-DE ALMEIDA A, GUINDALINI C, BATISTA-NEVES S et al. Can antidepressants prevent interferon-alpha-induced depression ? A review of the literature. *Gen Hosp Psychiatry*, 2010, *32* : 401-405.
12. HENRY C, M'BAILARA K, MATHIEU F et al. Construction and validation of a dimensional scale exploring mood disorders : MATHyS (multidimensional assessment of thymic states). *BMC Psychiatry*, 2008, *8* : 82.
13. HENRY C, CASTÉRA L, DEMOTES-MAINARD J. Hepatitis C and interferon : watch for hostility, impulsivity. Manic side effects may emerge with antiviral treatment. *Curr Psychiatr*, 2006, *5* : 71-78.
14. JUENGLING FD, EBERT D, GUT O et al. Prefrontal cortical hypometabolism during low-dose interferon alpha treatment. *Psychopharmacology (Berl)*, 2000, *152* : 383-389.
15. KESSLER RC, WALTER EE. Epidemiology of DSM-III-R major depression and minor depression among adolescents and young adults in the National Comorbidity Survey. *Depress Anxiety*, 1998, *7* : 3-14.
16. LANG JP, SCHOEFLER M, MICHEL L et al. Prise en charge des patients atteints d'hépatite C par les psychiatres et les psychologues : une enquête de pratique. *Gastroentérol Clin Biol*, 2009, *33* : 1159-1165.
17. LANG JP, MICHEL L, MELIN P et al. [Management of psychiatric disorders and addictive behaviors in patients with viral hepatitis C in France.] *Gastroentérol Clin Biol*, 2009, *33* : 1-7.
18. LIEB K, ENGELBRECHT MA, GUT O et al. Cognitive impairment in patients with chronic hepatitis treated with interferon alpha (IFN alpha) : results from a prospective study. *Eur Psychiatry*, 2006, *21* : 204-210.
19. LOTRICH FE, RABINOVITZ M, GIRONDA P, POLLOCK BG. Depression following pegylated interferon-alpha : characteristics and vulnerability. *J Psychosom Res*, 2007, *63* : 131-135.
20. LOTRICH FE, FERRELL RE, RABINOVITZ M, POLLOCK BG. Risk for depression during interferon-alpha treatment is affected by the serotonin transporter polymorphism. *Biol Psychiatry*, 2009, *65* : 344-348.
21. MANNS MP, MCHUTCHISON JG, GORDON SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C : a randomised trial. *Lancet*, 2001, *358* : 958-965.
22. MISTLER LA, BRUNETTE MF, MARSH BJ et al. Hepatitis C treatment for people with severe mental illness. *Psychosomatics*, 2006, *47* : 93-107.
23. PERUGI G, AKISKAL HS, MICHELI C et al. Clinical subtypes of bipolar mixed states : validating a broader European definition in 143 cases. *J Affect Disord*, 1997, *43* : 169-180.
24. RUSSO S, KEMA IP, HAAGSMA EB et al. Irritability rather than depression during interferon treatment is linked to increased tryptophan catabolism. *Psychosom Med*, 2005, *67* : 773-777.
25. SHEEHAN DV, LECRUBIER Y, SHEEHAN KH et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) : the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, 1998, *59* : 22-33.
26. WICHERS MC, MAES M. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon- α -induced depression. *J Psychiatry Neurosci*, 2004, *29* : 11-17.
27. WICHERS MC, KENIS G, LEUE C et al. Baseline immune activation as a risk factor for the onset of depression during interferon-alpha treatment. *Biol Psychiatry*, 2006, *60* : 77-79.

TROUBLES BIPOLAIRES : ASPECTS TRANSCULTURELS

.....

M. Agoub et D. Moussaoui

Les facteurs socioculturels influencent tous les troubles mentaux, d'où l'importance de la psychiatrie sociale. Les troubles bipolaires ne font pas exception car l'impact de ces facteurs peut concerner la symptomatologie clinique, l'évolution, la réponse thérapeutique et la qualité de vie des patients et des aidants. Depuis les premiers travaux d'E. Kraepelin en 1904 après son voyage à Singapour et à Java [4], le duel entre « culturalistes » et « universalistes » reste d'actualité. Kraepelin écrivait en effet que : « Bien que des troubles existent à travers le monde, les manifestations cliniques prennent la couleur de la culture et de l'environnement. » Actuellement, la tendance est à l'intégration des courants culturalistes et universalistes pour une meilleure compréhension des troubles mentaux dans ce qu'ils ont de commun à travers le monde, tout en prenant en compte l'environnement socioculturel dans l'expression clinique et dans la prise en charge [4].

À cause de la mondialisation et de l'accès aux nouvelles technologies, des bouleversements profonds de la société surviennent et entraînent des changements psychopathologiques. Nous assistons à un processus de désintégration progressive des liens sociaux, en particulier à travers les 200 000 personnes qui migrent du milieu rural vers le milieu urbain tous les jours dans le monde, sans oublier les 280 millions de migrants et de réfugiés en transnational.

Une accélération du phénomène d'acculturation a été observée d'abord chez les patients issus de l'immigration [2] et s'est élargi à l'ensemble des pays en voie de développement à travers la « migration immobile » (radio, télévision, internet), réduisant ainsi les différences dans les manifestations cliniques des troubles bipolaires.

Nous prendrons comme exemple dans ce chapitre les aspects transculturels des troubles bipolaires dans les pays de langue arabe, en particulier en Afrique du Nord.

CROYANCES CULTURELLES

Les croyances concernant les troubles bipolaires sont multiples et variées. Elles sont soit empiriques, soit magiques et religieuses [5]. Ces croyances et attitudes ont un impact sur la conception de ces troubles chez le patient lui-même et chez la famille et l'entourage de celui-ci. Parfois, elles peuvent retarder le diagnostic et la prise en charge du patient en interférant avec la compliance au traitement, et donc impacter le pronostic.

Dans les sociétés traditionnelles, en particulier dans le milieu rural et semi-urbain, les explications étiologiques des maladies mentales sont diverses, surtout lorsqu'il s'agit de maladies chroniques ou récurrentes avec des manifestations bruyantes et sévères telles que celles des troubles bipolaires et de la schizophrénie. Les causes invoquées comprennent punition divine, ensorcellement, mauvais œil et possession [14]. D'autres évoquent le stress, les événements de vie ou l'abus de substance. Cette double explication aura des implications pratiques. Dans le premier cas, les causes sont extérieures, le patient se voit comme victime et la persécution sera un mécanisme délirant fréquent. Cette tendance est entretenue par le rôle prépondérant de la communauté dans la vie de l'individu dans les sociétés traditionnelles. Dans le deuxième cas, où les causes sont internes ou individuelles, la tendance se fera plutôt vers une culpabilité et le risque suicidaire s'en trouve accru. Cet aspect est fréquemment retrouvé dans les milieux urbains où la tendance est plutôt individualiste. Des transformations de ce type sont en train de s'opérer dans les sociétés d'expression arabe. De plus en plus, des explications scientifiques sont évoquées et la nucléarisation de la famille tend

à favoriser l'esprit individualiste. Celui-ci a aussi des conséquences négatives : le soutien familial des patients bipolaires a tendance à diminuer et l'épuisement des aidants et de la famille à augmenter. Ceci est grave car les mesures accompagnant ces changements culturels tardent à se mettre en place, notamment une assurance maladie obligatoire et une réinsertion socioprofessionnelle des patients au décours de leurs poussées ou après rechute de la maladie.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence du trouble bipolaire a fait l'objet de plusieurs études dans le passé. A. Ferrari et al. [9] ont réalisé une revue systématique des études ayant évalué la prévalence du trouble bipolaire en population générale dans une vingtaine de pays. La prévalence globale est 0,74 p. 100 (ponctuelle) et 0,84 p. 100 sur 6 à 12 mois. L'instrument utilisé a une influence sur l'estimation des prévalences. Les études utilisant le CIDI (*composite international diagnostic interview*) ont retrouvé une prévalence moyenne de 0,68 p. 100, le SCID (*structured clinical interview for DSM disorders*) une prévalence de 0,26 p. 100 alors qu'au Maroc une enquête nationale sur la prévalence des troubles mentaux en population générale utilisant le MINI (*mini-international neuropsychiatric interview*) a retrouvé une prévalence élevée de 3,25 p. 100 [11].

L'analyse de l'ensemble des données montre que le trouble bipolaire est universellement réparti à travers le monde et les variations observées sont essentiellement dues à des différences méthodologiques (instruments utilisés, mode de passation et formation de base des enquêteurs).

Une enquête menée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dans le cadre de la *world health mental survey initiative* a permis d'estimer les caractéristiques du spectre du trouble bipolaire dans 11 pays d'Europe, d'Amérique et d'Asie. L'instrument utilisé a été la 3^e version de la *composite international diagnostic interview*. La prévalence globale sur la vie est de 0,6 p. 100 pour le trouble bipolaire I, de 0,4 p. 100 pour le trouble bipolaire II et de 2,4 p. 100 pour le spectre du trouble bipolaire. La prévalence dans le seul pays arabe participant à l'enquête (Liban) a été proche de cette moyenne globale avec respectivement 0,4, 0,5 et 2,4 p. 100. Cette prévalence a été plus élevée dans certains pays, notamment les États-Unis d'Amérique, avec respectivement les taux suivants 1, 1,1 et 4,4 p. 100 et plus

basse dans d'autres pays dans deux continents et cultures différents avec un taux nul de trouble bipolaire type I et II en Bulgarie et en Inde [13].

ASPECTS CLINIQUES

Les critères diagnostiques du trouble bipolaire ne sont pas spécifiques à une culture donnée, quel que soit le système classificatoire (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [DSM] ou Classification internationale des maladies [CIM]). Cependant, les thèmes des idées de grandeur par exemple peuvent varier selon la culture.

Dans les pays en voie de développement, les symptômes « positifs » tels que les troubles de comportement, l'agitation ou l'excitation sont mieux repérés par les familles et l'entourage des patients que les symptômes « déficitaires » tels que le retrait social, l'anhédonie. Ainsi, les accès maniaques sont un motif plus fréquent de consultation. Une étude comparative de deux échantillons d'un pays du nord (France) et d'un autre du sud (Tunisie), a montré que l'épisode inaugural est dans les trois quarts des cas un accès maniaque en Tunisie et dans les trois quarts de cas un épisode dépressif en France [3].

Les hospitalisations des patients présentant un trouble bipolaire varient selon le niveau socioéconomique des pays. Ainsi, dans les pays en voie de développement, avec le manque criant de lits d'hospitalisation et le nombre insuffisant de soignants, les accès maniaques sont-ils hospitalisés de manière prioritaire par rapport à d'autres pathologies. Dans une étude comparant un échantillon de patients tunisiens et un autre échantillon de patients français, R. Ghachem et al. [9] ont noté que la prévalence hospitalière du trouble bipolaire en Tunisie (20,9 p. 100 des hospitalisations) est supérieure à celle trouvée dans un service français (9,28 p. 100). Différentes hypothèses ont été avancées pour expliquer ces variations, notamment la nature de recrutement des patients. Les pathologies les plus lourdes et les plus sévères occupent les lits d'hospitalisation en premier alors que, dans les pays développés avec un nombre suffisant de lits psychiatriques, les pathologies sont plus variées, avec notamment hospitalisation de troubles dépressifs, troubles anxieux, troubles du comportement alimentaires... D'autre part, le travail préventif avec des consultations plus régulières, l'accès facile aux médicaments, des mesures de réhabilitation psychosociale et de psychoéducation, augmentent la compliance au traitement et réduisent le

nombre de rechutes et de réhospitalisations. Une hypothèse fondée sur les facteurs climatiques, notamment la température et la lumière, seraient des déclencheurs d'épisodes thymiques dans les pays en voie de développement situés dans des zones plus exposés à ces facteurs environnementaux.

Une prédominance masculine a été notée dans les hospitalisations pour troubles bipolaires en Tunisie [9]. Cela peut être expliqué par l'expression bruyante des manies chez l'homme avec plus d'irritabilité et d'agressivité. Dans le contexte des sociétés traditionnelles, où le statut de la femme est particulier, celle-ci est plus « protégée », la famille tolérant plus les troubles de comportements d'une patiente bipolaire et préférant la garder à domicile. Le tabou concernant les troubles mentaux persiste encore et les femmes sont plus stigmatisées que les hommes. Il est plus facile qu'un patient soit réhabilité socioprofessionnellement qu'une patiente souffrant d'un trouble bipolaire.

La saisonnalité des admissions dans un hôpital psychiatrique universitaire égyptien a été étudiée chez les patients présentant un trouble bipolaire. Cette étude a concerné l'analyse de 1 987 dossiers de patients hospitalisés pour un trouble de l'humeur dont 1 181 pour manie et 806 pour dépression, l'ensemble étant comparé à 1 359 patients schizophrènes. La variation saisonnière a été significative dans les admissions mensuelles, aussi bien pour la manie avec un pic en juin que la dépression avec un pic en décembre. L'augmentation du nombre d'admissions pour épisode maniaque a été corrélée positivement avec la longueur de la journée, l'intensité de la luminosité et la hausse de la température. Cette saisonnalité, déjà démontrée dans des régions tempérées, a été aussi retrouvée dans cette région méditerranéenne de l'Afrique du Nord avec un climat stable [1].

Dans l'étude de R. Ghachem et al. [9], une différence a été notée entre les patients tunisiens et français. En effet, une distribution mensuelle bimodale des épisodes maniaques et dépressifs a été retrouvée avec deux pics, en mars et en septembre dans l'échantillon tunisien. Un décalage de deux mois a été noté dans l'échantillon français en distribution bimodale avec des pics en mai et en novembre.

ASPECTS RELIGIEUX

En plus des explications religieuses données à la genèse du trouble bipolaire, la dimension religieuse peut intervenir à plusieurs niveaux :

- la thématique mystique des idées de grandeurs et de persécution est plus fréquente dans les sociétés traditionnelles ;

- dans les sociétés arabo-musulmanes, par exemple, certaines pratiques religieuses peuvent interférer avec la prise en charge d'un patient bipolaire. L'exemple le plus parlant est le jeûne. Les personnes musulmanes jeûnent le mois de Ramadan, 10^e mois de l'an hégirien. Ils s'abstiennent de manger et de boire du lever au coucher du soleil. Les patients qui jeûnent ce mois changent les horaires de la prise médicamenteuse et leur rythme de vie en général. Une étude marocaine [11], a évalué l'évolution de 20 patients bipolaires sous lithium durant ce mois (une semaine avant le jeûne, la deuxième et la quatrième semaines du mois du ramadan et une semaine après ce mois). Les auteurs ont constaté un taux de rechutes de 45 p. 100. Cependant, cette rechute était indépendante du taux plasmatique du lithium. Les patients qui n'ont pas rechuté ont rapporté une exagération des effets secondaires du lithium [12]. Une étude similaire et plus récente avec un échantillon plus grand de patients a montré que les effets secondaires et la toxicité du lithium restent inchangés avant, durant et après le mois de Ramadan. L'état mental des patients bipolaires est resté stable durant toute la période de l'étude [8]. Les rechutes plus fréquentes dans la première étude peuvent être expliquées par un changement dans le rythme social. Ainsi, dans la société marocaine, les personnes jeûnant pendant le mois du Ramadan ont-elles tendance à inverser le rythme de leur vie : elles dorment plus la journée et mangent et veillent la nuit. Les patients bipolaires sont vulnérables à ces changements et peuvent décompenser malgré une prise régulière des médicaments [12] ;

- le recours aux thérapies traditionnelles représente un phénomène courant dans les sociétés traditionnelles. Cette pratique concerne tous les âges, y compris les enfants et adolescents [7]. Elle est responsable d'un retard de diagnostic et de prise en charge des patients. D'autre part, la persistance de ces pratiques peut être expliquée aussi bien par les croyances magico-religieuses que par l'insuffisance des moyens et des soignants dans le domaine de la médecine moderne.

QUALITÉ DE VIE

La qualité de vie est une dimension de plus en plus présente dans le domaine des troubles mentaux. En plus de l'amélioration symptomatique, le confort et le

bien-être des patients représentent un critère de plus en plus pris en compte dans l'évaluation de la prise en charge des troubles bipolaires.

L'impact de la maladie dépasse le patient et retentit sur l'entourage et les aidants qui vivent avec ou s'occupent d'eux. La détresse des soignants se traduit par un épuisement (*burn-out*) et parfois de véritables dépressions. Cet impact diffère selon la culture et la société où vivent les patients. Le fardeau est plus important dans les sociétés traditionnelles où l'implication de la famille reste forte. Une étude tunisienne a comparé un groupe de 30 conjoints de patients bipolaires à un groupe de 30 témoins à l'aide de l'échelle de qualité de vie SF-36. La qualité de vie des conjoints des patients a été plus altérée comparativement aux témoins, essentiellement dans les dimensions psychiques (santé psychique, limitations dues à l'état psychique, vie et relation avec les autres, vitalité et santé perçue). La stigmatisation a été fortement ressentie par les conjoints des patients avec une réduction des contacts sociaux et un isolement imposé au couple par les proches et la société. Le couple est piégé par les symptômes de la maladie, les responsabilités financières et familiales et la stigmatisation de la société. Le stress généré par cette situation risque de déstabiliser le couple et de le détruire. Dans les pays en voie de développement, en dépit de l'importance des liens sociaux et de l'implication familiale dans la vie des patients bipolaires, la mise en place d'une stratégie d'aide aux aidants tarde à se mettre en place. Il est nécessaire de développer la psychoéducation des aidants pour comprendre la maladie, ses symptômes, son évolution, sa prise en charge. Ces mesures permettront aux personnes prenant en charge ces patients bipolaires de mieux agir et faire face aux différentes phases de la maladie. Un soutien psychologique des aidants pour mieux gérer le stress et la charge perçue les aiderait à continuer à prendre en charge ces patients.

Une autre étude tunisienne, comparant deux échantillons de 40 patients à Tunis et à Lyon, a retrouvé un taux plus élevé de patients divorcés dans l'échantillon français (40 versus 12,5 p. 100). Cependant, l'échantillon tunisien comportait plus de célibataires (57,5 versus 27,5 p. 100). Ces deux résultats peuvent être expliqués par le fait que, dans les sociétés traditionnelles, les conjoints des patients bipolaires supportent plus le partenaire malade, mais il est difficile pour les patients célibataires de se marier à cause de la stigmatisation encore forte dans ces sociétés [4].

Une autre étude avait été réalisée mais non publiée par N. Kadri et al. en 1996. Un groupe de 80 femmes maniaques avait été comparé à un groupe témoin de

80 malades, toutes hospitalisées au Centre psychiatrique universitaire Ibn Rochd de Casablanca. Leur vie sexuelle avait été étudiée. Plus de 14 p. 100 de ces femmes déclaraient vivre de prostitution. Un chiffre à peu près similaire était retrouvé au travers des dires de la famille. L'hypothèse avancée est que l'excitation sexuelle accompagnant un grand nombre de manies peut aboutir à une activité sexuelle extraconjugale, ce qui ne peut être admis pour une femme en milieu traditionnel. La conséquence en est alors un rejet de la femme bipolaire qui, souvent, n'a d'autre alternative pour survivre que de se prostituer.

CONCLUSION

Le trouble bipolaire existe dans toutes les cultures et toutes les sociétés. Son expression peut différer selon les particularités culturelles. La variation selon les conditions climatiques et géographiques témoigne du facteur chronobiologique impliqué dans l'étiopathogénie du trouble bipolaire.

La prise en compte des facteurs transculturels dans le trouble bipolaire peut améliorer la prise en charge des patients. Celle-ci doit être attentive aux croyances propres du patient, elles-mêmes influencées par la culture ambiante.

Des travaux de recherche plus rigoureux doivent être conduits simultanément à travers les différentes cultures pour mieux comprendre l'impact des facteurs transculturels dans l'étiopathogénie, l'évolution et des stratégies thérapeutiques du trouble bipolaire.

RÉFÉRENCES

1. AMR M, VOLPE FM. Seasonal influences on admissions for mood disorders and schizophrenia in a teaching psychiatric hospital in Egypt. *J Affect Disord*, 2012, 137 : 56-60.
2. BOUCEBCI M. La psychopathologie au regard de la culture. *Évol Psychiatr*, 2007, 72 : 789-802.
3. DRAGUNS JG, TANAKA-MATSUMI J. Assessment of psychopathology across and within cultures : issues and findings. *Behav Res Ther*, 2003, 41 : 755-776.
4. DOUKI S, NACEF F, TRIKI T, DALERY J. Les aspects culturels du trouble bipolaire : résultats d'une étude comparative entre des patients français et tunisiens. *Encéphale*, 2012, 38 : 194-200.
5. ELLOUZE F, AYEDI S, CHERIF W et al. Conjointes et trouble bipolaire. *Encéphale*, 2011, 37 : 41-47.
6. ELLOUZE F, MEZGHENI L, BELHADJ A et al. Tradithérapie et culture en Tunisie. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2005, 53 : 321-325.

7. EL KHIAT R. Les mentalités et les préjugés en matière de santé physique et psychique au Maghreb. *Médecine des maladies métaboliques*, 2011, 5 : 324-329.
8. FAROOQ S, NAZAR Z, AKHTER J. Effect of fasting during Ramadan on serum lithium level and mental state in bipolar affective disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2010, 25 : 323-327.
9. GHACHEM R, NEHDI HZ, LABBANE R et al. Approche du trouble bipolaire : comparaison entre deux populations de patients hospitalisés en France et en Tunisie. *Ann Méd Psychol*, 2006, 164 : 329-336.
10. FERRARI AJ, BAXTER AJ, WHITEFORD HA. A systematic review of the global distribution and availability of prevalence data for bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2011, 134 : 1-13.
11. KADRI N, AGOUB M, ASSOUB F et al. Moroccan national study on prevalence of mental disorders : a community based epidemiological study. *Acta Psychiatr Scand*, 2010, 121 : 71-74.
12. KADRI N, MOUCHTAQ N, HAKKOU F, MOUSSAOUI D. Relapses in bipolar patients : changes in social rhythm ? *Int J Neuropsychopharmacol*, 2000, 3 : 45-49.
13. MERIKANGAS KR, JIN R, HE JP et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*, 2011, 68 : 241-251.
14. ZOUARIA N, ALOULOUB J, SIALA M et al. Aspects culturels dans la dépression masquée par des symptômes psychotiques. *Encéphale* 2010, 36 : 504-509.

CATATONIE ET TROUBLES BIPOLAIRES

.....

P. Thomas

Karl Ludwig Kahlbaum fut le premier à décrire la catatonie comme une entité autonome évoluant en quatre phases qui soulignent la continuité entre l'humeur et la motricité. Si la première phase dite de mélancolie simple passe souvent inaperçue, la phase de mélancolie avec frénésie voire extase pathétique peut parfois être accompagnée de crises convulsives. La phase de mélancolie figée (*attonita*) correspond au noyau du phénomène catatonique caractérisée par la flexibilité cireuse, la catalepsie, la conservation des attitudes, le négativisme, le mutisme, les stéréotypies et le regard fixe. Enfin la phase terminale peut se présenter sous deux formes : une confusion-« stupidité » ou la guérison. K. Kahlbaum avait insisté sur la notion de guérison, même après une longue durée.

UN MALENTENDU HISTORIQUE

L'évolution vers la guérison a malheureusement trop vite été oubliée. En effet, à la fin du XIX^e siècle Emil Kraepelin attribue à la catatonie un pronostic d'incurabilité en la reléguant à une forme de démence précoce, à tel point qu'une guérison inattendue signait l'erreur de diagnostic. Il considérait la catatonie comme une forme motrice de démence précoce, occultant la dimension affective qui avait été mise en avant par K. Kahlbaum. La position d'E. Kraepelin fut entérinée quelques années plus tard par Bleuler qui, lui aussi, limitait la catatonie à une forme clinique de schizophrénie. Pendant la majeure partie du XX^e siècle, la perspective kraepelinienne a largement dominé les systèmes diagnostiques, la catatonie étant assimilée à la seule schizophrénie catatonique (295,2 dans les DSM-III et DSM-III-R, et F20.2x

dans la CIM-9) avec un impact considérable non seulement sur l'approche diagnostique, mais aussi sur les pratiques thérapeutiques. Ce sont les psychiatres américains qui ont commencé à contester le lien systématique entre catatonie et schizophrénie. Grâce à la collecte d'observations cliniques et à l'utilisation systématique d'instruments de dépistage et d'évaluation quantitative, ils ont démontré que les syndromes catatoniques pouvaient être associés à d'autres troubles psychiatriques, notamment aux troubles de l'humeur, ainsi qu'à des affections somatiques variées [10, 18, 30]. Ces résultats ont contribué à faire émerger une autonomie nosographique de la catatonie dans le DSM-IV en 1994. De nombreux travaux ont alors été réalisés sur la catatonie, ses caractéristiques, son diagnostic, son incidence, sa physiopathologie et son traitement. Comme l'avait évoqué K. Kahlbaum, il est désormais admis que la catatonie est un trouble curable dès lors qu'il est reconnu. En effet, à ce jour de nombreux travaux ont démontré l'efficacité des traitements par benzodiazépines et de l'électroconvulsivothérapie (ECT). Mais pour M. Fink [16], on ne l'identifie que trop rarement et trop de patients catatoniques reçoivent, à tort, le diagnostic de psychose aiguë et sont encore traités de façon inadéquate avec des antipsychotiques.

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Quelques auteurs soutiennent que l'incidence de la catatonie a diminué depuis le début du siècle [24] grâce à l'introduction des neuroleptiques qui auraient changé l'évolution naturelle de la schizophrénie. À la lumière des travaux épidémiologiques menés à partir

des années 1980, une autre explication s'est imposée. En effet, depuis que la catatonie a été reléguée à une forme de schizophrénie, les cliniciens ont considéré les signes de catatonie comme des symptômes évocateurs de schizophrénie. Or la catatonie n'est pas un syndrome rare. Les études de repérage systématique parmi les patients hospitalisés en psychiatrie ont mis en évidence une prévalence de la catatonie de 7 à 13 p. 100 [6, 34]. Or, les patients souffrant de schizophrénie ne constituent qu'une minorité et la plupart répondaient aux critères de troubles affectifs ou présentaient une affection médicale. La catatonie est principalement observée chez de jeunes patients, plus souvent lors des premiers épisodes d'une maladie psychiatrique. Chez les adolescents, la catatonie est considérée comme l'un des syndromes psychiatriques les plus graves. En effet, elle est associée à un risque 60 fois plus élevé de décès prématuré, y compris le suicide, par rapport à la population générale de même sexe et âge. Ce risque accru de décès prématuré est plus élevé que celui mesuré dans la schizophrénie [12].

QU'EST-CE QUE LA CATATONIE ?

La catatonie est un syndrome psychomoteur pouvant s'exprimer sur un versant stuporeux ou agité. Il est exceptionnel aujourd'hui, avec les traitements pharmacologiques, d'observer les quatre phases décrites par Kahlbaum. Les symptômes les plus fréquemment rencontrés [6] sont le mutisme, l'immobilité, le regard fixe, le maintien de la position, la stupeur. Dans la forme stuporeuse, on retrouve parfois une catalepsie, des grimaces, une flexibilité cireuse et des troubles de la déglutition. La forme agitée [11, 29] est dominée par l'excitation et l'agitation qui a la particularité d'être sans but. D'autres symptômes traduisant la perte de la volition sont souvent observés [38] : l'ambivalence, le négativisme, l'obéissance automatique, les phénomènes d'imitation, échopraxie, écholalie, les *Mitgehen* et *Gegenhalten* ainsi que la réapparition des réflexes archaïques (*grasping*, *bucking* et *sucking*). Les mouvements stéréotypés peuvent être plus ou moins discrets, mouvements de la bouche et des mâchoires des extrémités, de type choréo-athétosiques, les bruits de claquement et de renâchement, le flairage et le grimace (nez retroussé), les mouvements oculaires stéréotypés, les haussements d'épaule ou encore les mouvements de bascule. Plus de quarante phénomènes catatoniques ont été identifiés dans la littérature. Si les tableaux

majeurs typiques de stupeur catatonique avec maintien de la position sont facilement identifiables, les formes modérées sans symptôme spectaculaire passent inaperçues et les formes agitées sont souvent assimilées à une agitation psychotique. Le mutisme akinétique ou coma vigil est une forme de catatonie dans laquelle les patients sont aréactifs, maintiennent leurs yeux ouverts et semblent être éveillés. Certaines formes de catatonie peuvent réapparaître périodiquement. Les patients conservent souvent le souvenir du vécu des périodes catatoniques, avec l'impression de ne plus pouvoir commander leur corps. En l'absence de traitement, l'évolution d'un état stuporeux peut être fatal en raison de l'immobilité prolongée pouvant se compliquer de thromboses et d'embolies pulmonaires, d'infections urinaires, et les troubles de la déglutition peuvent occasionner des pneumopathies infectieuses d'inhalation.

La physiopathologie de la catatonie reste inconnue. Kahlbaum avait recherché sans succès une lésion cérébrale sur le modèle de la paralysie générale progressive. Les nouvelles méthodes d'exploration de l'activité cérébrale mettent en évidence des dysfonctionnements cérébraux majeurs mais réversibles avec l'amélioration du trouble. Plusieurs hypothèses neurobiologiques impliquant de façon non exclusive la pharmacodynamique de la dopamine, du GABA et du glutamate ont été formulées (revue *in* [14]).

DIAGNOSTIC ET OUTILS D'ÉVALUATION

Il n'y a pas à ce jour de consensus sur le nombre de signes et de symptômes nécessaires ou suffisants pour confirmer le diagnostic de catatonie. En effet, le trouble catatonique peut parfois être très discret. Pour confirmer la présence d'une catatonie, G. Bush et al. [7] suggèrent d'identifier les signes majeurs du syndrome catatonique. La présence d'au moins deux signes pendant 24 heures justifie la passation complète d'une échelle mesurant la sévérité du syndrome. Ce type d'évaluation permet surtout de mesurer les changements liés au traitement. Il n'existe pas de test diagnostique de la catatonie. En revanche, il existe des tests thérapeutiques aux benzodiazépines (lorazépam et zolpidem) dont la réponse est considérée comme positive en cas de diminution de 50 p. 100 du score à l'évaluation initiale.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Dans 15 à 25 p. 100 des cas, la catatonie est associée à une affection générale. Par conséquent, il est indispensable de pratiquer un bilan étiologique chez tout patient présentant un syndrome catatonique afin de rechercher une éventuelle cause neurologique, métabolique ou toxique. Celui-ci comprendra un examen d'imagerie cérébrale, un électro-encéphalogramme (EEG), un bilan biologique sanguin et urinaire. Il sera complété en fonction d'éventuels signes associés.

Bipolarité et catatonie

Les liens entre la catatonie la mélancolie, la manie et surtout les états mixtes ont été perçus dès le début de la clinique psychiatrique comme en témoigne la description de manies motrices ou manie choréatique de Wernicke et Kleist [2]. Les manies avec symptômes catatoniques ont été initialement décrites par L. Calmeil [8] en France en 1832 et par Bell (*delirious mania*) aux États-Unis en 1849 où elles continuent à être appelées *Bells manias*. Les appellations successives, « confusion fébrile » d'Alzheimer en 1897, « confusion aiguë » de Binswanger en 1901, « catatonie létale » de Stauder en 1934, avant l'arrivée de l'ECT, démontrent que les manifestations catatoniques et confusionnelles compliquent le cours évolutif de ces formes de manie. K. Kahlbaum avait décrit une forme de catatonie, la *catatonia gravis*, correspondant aux formes actuelles de troubles bipolaires avec caractéristiques catatoniques. Dès 1922, les travaux de Lange avaient mis en évidence plus de signes de catatonie chez des patients présentant une manie mixte (28 p. 100) que chez ceux présentant une manie euphorique (13 p. 100) [1]. Depuis, de nombreux travaux ont permis d'identifier le syndrome catatonique chez des patients maniaques ou déprimés [1, 4, 36]. La catatonie est plus fréquemment associée aux troubles affectifs qu'à toute autre pathologie. Dans l'étude pionnière de R. Abrams et M. Taylor [1], 65 p. 100 des patients catatoniques étaient des bipolaires en phase maniaque. Par ailleurs, 25 à 37 p. 100 des patients maniaques présentent des caractéristiques catatoniques, 60 à 70 p. 100 pour les formes mixtes de manie [23]. Le DSM-IV (295,93) permet l'identification des catatonies secondaires à une affection médicale et admet la spécification « avec catatonie » dans des troubles d'humeur et la maladie bipolaire. Des modifications similaires ont été également réalisées dans la CIM-10 (F06.1). Les manies avec catatonie correspondent à une forme plus aiguë

et sévère de manie qui se rapproche de l'excitation catatonique (catatonie agitée) et de la fureur catatonique. Si elles peuvent répondre aux antipsychotiques atypiques et aux stabilisateurs de l'humeur dans les premiers stades, elles peuvent rapidement évoluer vers une forme maligne. La présence de caractéristiques catatoniques semble favoriser la progression de la maladie vers la forme maligne qui signifie l'engagement du pronostic vital à court terme, comme dans la *catatonie létale* ou *catatonie pernicieuse* ou encore la *catatonie mortelle* [25] dans laquelle on retrouve une température élevée, une rigidité, ainsi qu'une hyperactivité ou une stupeur extrême.

Clinique de la manie avec catatonie

Le début est rapide, avec des cycles d'excitation extrême et de stupeur, les idées délirantes de grandeur sont floues car la pensée et le discours sont désorganisés. L'insomnie est majeure. Il existe parfois une incontinence urinaire et anale. Le comportement paraît sans but, imprévisible, le patient refuse toute alimentation et boisson qui lui sont proposées mais manipule les aliments et « joue » avec les liquides, il peut cependant ingérer des substances non alimentaires. La labilité de l'humeur évoque la forme mixte car l'expression clinique peut varier de la manie furieuse à la mélancolie agitée [22]. Les autres signes de la lignée catatonique doivent être recherchés : succession d'agitation sans but, de stupeur et de cataplexie, de verbigérations et de mutisme avec stéréotypies, négativisme, écholalie et apraxie. La manie avec catatonie est souvent associée à des troubles somatiques variés, parfois c'est elle qui révélera le trouble sous-jacent, notamment dans les formes juvéniles. Le début souvent brutal justifie une évaluation des diagnostics différentiels ou associés ; traumatisme crânien ; comitialité, trouble métabolique, ainsi que les intoxications ou les sevrages à l'alcool ou aux psychotropes [19]. M. Fink et M. Taylor [16] ont proposé des repères diagnostiques opérationnels permettant une identification rapide du diagnostic et une mise en œuvre rapide du traitement eu égard au pronostic péjoratif de cette affection. En effet, la mortalité liée à la manie avec catatonie reste élevée à cause de la « malignisation ».

La manie avec catatonie peut être maligne ou létale [15]. La phase maligne de la manie délirante correspond au « collapsus confusionnel » décrit par E. Kraepelin avec fièvre, hallucination, excitation extrême et confusion. Actuellement, le qualificatif malin fait référence à l'atteinte du système nerveux autonome, se manifestant par une fièvre élevée

supérieure à 38 °C, une tachycardie, une hypertension ou encore par l'instabilité de ces paramètres. La forme maligne correspond à l'aggravation du tableau clinique. Dès lors qu'il existe des signes de confusion et de catatonie, le seuil de malignisation peut être franchi rapidement à la faveur de n'importe quel incident (déshydratation, intoxication, blessures, accidents). Il convient d'être vigilant sur l'apparition des signes de malignisation (catatonie) car les indications thérapeutiques diffèrent radicalement une fois le seuil franchi. Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN), caractérisé par la rigidité musculaire, la fièvre, l'instabilité neurovégétative, la stupeur et l'altération de la conscience, est considéré comme une forme de catatonie maligne, précipitée par l'administration de neuroleptiques [9]. Or les patients souffrant de trouble bipolaire sont plus exposés au SMN que ceux souffrants de schizophrénie [17, 32, 34, 40].

TRAITEMENT

Le retard dans la mise en place du traitement expose le patient à des complications somatiques, au risque de iatrogénie [10], ainsi qu'à une expérience psychologique dont les conséquences restent difficiles à évaluer. L'amalgame nosographique entre catatonie et schizophrénie a contribué à une large utilisation des antipsychotiques. Les neuroleptiques de première génération peuvent induire un syndrome catatonique léthal [5]. Les barbituriques [28], ainsi que les antiglutamatergiques ont montré leur efficacité. Les benzodiazépines de demi-vie intermédiaire (lorazépam) [34, 35, 39] sont à prescrire en première intention avant de recourir si nécessaire l'ECT [7]. Elles offrent une amélioration de la symptomatologie en quelques jours, parfois quelques heures, moyennant une adaptation de la posologie.

Benzodiazépines

G. Bush et al. [7] ont proposé un test thérapeutique au lorazépam de 5 jours par voie orale ou parentérale (1 mg par prise avec un maximum de 8 mg/j) tout en mesurant l'évolution des symptômes à l'aide d'une échelle d'évaluation clinique (BFGRS) [7].

Pour un patient présentant un trouble sévère, quelle que soit la pathologie associée, il est recommandé de commencer par l'administration orale de doses élevées, de l'ordre de 8 à 16 mg/j pour le lorazépam, et de 40 à 60 mg/j pour le diazépam. L'effet du lorazépam

par voie intraveineuse, non disponible en France, est très rapide. L'efficacité du zolpidem, agent agoniste gabaergique connu pour ses propriétés hypnotiques a été rapporté, permettant une résolution rapide de la symptomatologie catatonique. Le zolpidem peut être utilisé comme test thérapeutique à la posologie de 10 mg avec une évaluation de la réponse une heure après la prise [26, 27, 37, 41]. 80 p. 100 des patients répondent favorablement au traitement d'épreuve par les benzodiazépines dans les 6 jours. Pour les 20 p. 100 restants, l'ECT est indiquée.

Électroconvulsivothérapie

L'effet de l'ECT est spectaculaire et remarquablement plus rapide que celui habituellement observé dans les dépressions et les psychoses. L'absence de réponse à l'ECT est exceptionnelle. Il existerait une synergie entre l'ECT et le lorazépam dans le traitement de la catatonie selon G. Petrides et al. [31] qui observent une supériorité de l'association lorazépam et ECT sur chaque traitement proposé seul. Le maintien de fortes doses de benzodiazépines chez les patients catatoniques risque de compromettre le succès de l'ECT. Dans ce cas, le flumazénil, antagoniste des benzodiazépines, permet de lever l'effet anticonvulsivant des benzodiazépines. Il peut être injecté avant chaque ECT avec les produits de l'anesthésie [3]. Il est recommandé de donner 1 à 2 mg de diazépam ou 5 à 10 mg de lorazépam après chaque séance d'ECT pendant laquelle le flumazénil a été employé.

N. Pommepuy et D. Januel [33] ont proposé un protocole de traitement de la catatonie en cinq étapes : 1) arrêt des médicaments suspectés de produire les symptômes ; 2) recherche et traitement des pathologies sous-jacentes (bilans biologiques, dosages urinaires de toxiques, EEG, imagerie cérébrale) ; 3) test au lorazépam, 2,5 mg avec évaluation des signes après 1 heure ; 4) pour les 20 p. 100 qui ne répondent pas, recours à l'ECT ; 5) ECT en première intention en cas de catatonie maligne (présence et / ou d'instabilité autonome).

Traitement des manies avec catatonie

Jusqu'au milieu du xx^e siècle, 80 p. 100 des personnes souffrant de manie avec agitation catatonique mourraient en quelques jours par épuisement, coma et collapsus cardiovasculaire [25]. Les neuroleptiques de première génération sont inefficaces et dangereux dans les formes malignes [13]. Les antipsychotiques

atypiques peuvent également aggraver l'évolution. Si les symptômes s'inscrivent dans une étiologie médicamenteuse ou toxique (par exemple, le syndrome malin des neuroleptiques), l'arrêt de tout antipsychotique s'impose. En l'absence d'évolution, quelques études rétrospectives ont montré l'intérêt des antipsychotiques atypiques et des stabilisateurs de l'humeur [21]. Cependant, certains auteurs suggèrent que les benzodiazépines et l'ECT devraient constituer le traitement de première intention d'une manie avec catatonie [20]. Dès son introduction, le recours à l'ECT a nettement amélioré le pronostic et a significativement réduit la mortalité. Le lorazépam à la posologie quotidienne de 6 à 20 mg/j a démontré son efficacité, jusqu'à un certain seuil de malignité où l'ECT devient le recours de premier choix ; en d'autres termes, en présence de signes neurovégétatifs, l'ECT est le traitement de première intention [16]. Le protocole recommandé est de deux sessions de douze séances d'ECT [21]. Les recommandations varient entre des séances quotidiennes ou tous les deux jours selon la sévérité du trouble, l'amélioration clinique est constatée entre la première et la quatrième séance. Parallèlement, il est essentiel de corriger la fièvre et les désordres hydro-électrolytiques souvent associés au tableau clinique.

CONCLUSION

La catatonie est un syndrome psychomoteur facilement identifiable chez 5 à 10 p. 100 des patients admis dans les services de psychiatrie. Elle peut être traitée favorablement, grâce aux benzodiazépines et à l'électroconvulsivothérapie. Le plus souvent, les signes catatoniques sont observés chez les patients présentant des troubles affectifs, parfois à la faveur d'affections médicales ou toxiques justifiant la réalisation d'exams complémentaires. Les manies catatoniques nécessitent une identification rapide et un traitement adéquat pour prévenir l'évolution maligne.

RÉFÉRENCES

1. ABRAMS R, TAYLOR MA, STOLUROW KA. Catatonia and mania : patterns of cerebral dysfunction. *Biol Psychiatry*, 1979, 14 : 111-117.
2. ARTBP (collectif d'études sur le trouble bipolaire). Le tiers-état des troubles bipolaires : manies stuporeuses, catatoniques, formes mixtes et atypiques des épisodes maniaco-dépressifs. *Annal Méd Psychol*, 2004, 162 : 215-219.
3. BAILINE SH, SAFFERMAN A, VITAL-HERNE J et al. Flumazenil reversal of benzodiazepine-induced sedation for a patient with severe pre-ECT anxiety. *Convulsive Ther*, 1994, 10 : 65-68.
4. BRÄUNIG P, KRÜGER S, SHUGAR G. Prevalence and clinical significance of catatonic symptoms in mania. *Compr Psychiatry*, 1998, 39 : 35-46.
5. BLUMER D. Catatonia and the neuroleptic : psychobiologic significance of remote and recent findings. *Compr Psychiatry*, 1997, 38 : 193-201.
6. BUSH G, FINK M., PETRIDES G et al. Catatonia : I. Rating scale and standardized examination. *Acta Psychiatr Scand*, 1996, 93 : 129-136.
7. BUSH G, FINK M, PETRIDES G et al. Catatonia : II. Treatment with lorazepam and electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand*, 1996, 93 : 137-143.
8. CALMEIL LF. Dictionnaire de médecine : ou répertoire général des sciences médicales considérées sous le rapport théorique et pratique, 2^e éd. Paris, Bechet, 1832.
9. CAROFF SN, MANN SC, KECK PE. Specific treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry*, 1998, 44 : 378-381.
10. CARROLL BT, KENNEDY JC, GOFORTH HW. Catatonic signs in medical and psychiatric catatonias. *CNS spectrums*, 2000, 5 : 66-69.
11. COTTENCIN O, THOMAS P, VAIVA G et al. A case of agitated catatonia. *Pharmacopsychiatry*, 1999, 32 : 38-40.
12. CORNIC F, CONSOLI A, TANGUY ML et al. Association of adolescent catatonia with increased mortality and morbidity : evidence from a prospective follow-up study. *Schizophr Res*, 2009, 113 : 233-240.
13. DETWEILER M, MEHRA A, ROWELL TÆ et al. Delirious mania and malignant catatonia : a report of 3 cases and review. *Psychiatr Q*, 2009, 80 : 23-40.
14. DHOSSCHE DM, STOPPELBEIN L, ROUT UK. Etiopathogenesis of catatonia : generalizations and working hypotheses. *J ECT*, 2010, 26 : 253-258.
15. FINK M. Delirious mania. *Bipolar Disord*, 1999, 1 : 54-60.
16. FINK M, TAYLOR MA. Catatonia : a clinician's guide to diagnosis and treatment. Cambridge, Cambridge University Press, 2003.
17. FRICCHIONE GL. Neuroleptic catatonia and its relationship to psychogenic catatonia *Biol Psychiatry*, 1985, 20 : 304-313.
18. GELENBERG AJ. The catatonic syndrome. *Lancet*, 1976, 2 : 1339-1341.
19. GEOFFROY PA, ROLLAND B, COTTENCIN O. Catatonia and alcohol withdrawal : a complex and underestimated syndrome. *Alcohol Alcohol*, 2012, 47 : 288-290.
20. GREENHALGH J, KNIGHT C, HIND D et al. Clinical and cost-effectiveness of electroconvulsive therapy for depressive illness, schizophrenia, catatonia and mania : systematic reviews and economic modelling studies. *Health Technol Assess*, 2005, 9 : 1-156.
21. KARMACHARYA R, ENGLAND ML, ONGUR D. Delirious mania : clinical features and treatment response. *J Affect Disorders*, 2008, 109 : 312-316.
22. KOUKOPOULOS A, SANI G, KOUKOPOULOS AE et al. Melancholia agitata and mixed depression. *Acta Psychiatr Scand*, 2007, 433 : 50-57.

23. KRUGER S, COOKE RG, SPEGG CC, BRAUNIG C. Relevance of the catatonic syndrome to the mixed manic episode. *J Affect Disord*, 2003, *74* : 279-285.
24. MAHENDRA B. Where have all the catatonics gone ? *Psychol Med*, 1981, *11* : 669-671.
25. MANN SC, CAROFF SN, BLEIER HR. Lethal catatonia. *Am J Psychiatry*, 1986, *143* : 1374-1381.
26. MASTAIN B, VAIVA G, GUEROUAOU D et al. Effet favorable du zolpidem sur un état catatonique. *Rev Neurologique*, 1995, *1* : 52-56.
27. MASTAIN B, RASCLE C, THOMAS P, GOUEMAND M. Zolpidem in catatonic syndrome : from pharmacological test to a pathophysiological hypothesis. *Mov disord*, 1998, *13* : 46.
28. MCCALL WV, SHELPE FE, McDONALD WM. Controlled investigation of the amobarbital interview for catatonic mutism. *Am J Psychiatry*, 1992, *149* : 202-206.
29. MORRISON JR. Catatonia : retarded and excited types. *Arch Gen Psychiatry*, 1973, *28* : 39-41.
30. PATAKI J, ZERVAS IM, JANDORF L. Catatonia in a university in-patient service (1985-1990). *Convulsive Ther*, 1992, *8* : 163-173.
31. PETRIDES G, DIVADEENAM K, BUSH G et al. Synergism of lorazepam and ECT in the treatment of catatonia. *Biol Psychiatry*, 1997, *42* : 375-381.
32. PHILBRICK KL, RUMMANS TA. Malignant catatonia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1994, *6* : 1-13.
33. Pommepey N, Januel D. La catatonie : résurgence d'un concept. Une revue de la littérature internationale. *L'Encéphale*, 2002, *27* : 481-492.
34. ROSEBUSH PI, HILDEBRAND AM, FURLONG BG, MAZUREK MF. Catatonic syndrome in a general psychiatric population : frequency, clinical presentation and response to lorazepam. *J Clin Psychiatry*, 1990, *51* : 357-362.
35. SALAM SA, PILLAI AK, BERESFORD TP. Lorazepam for psychogenic catatonia. *Am J Psychiatry*, 1987, *144* : 1082-1083.
36. TAYLOR MA, ABRAMS R. Catatonia : prevalence and importance in the manic phase of manic-depressive illness. *Arch Gen Psychiatry*, 1977, *34* : 1223-1225.
37. THOMAS P, RASCLE C, MASTAIN B et al. Test for catatonia with zolpidem. *Lancet*, 1997, *369* : 702.
38. THOMAS P, COTTENCIN O, RASCLE C, GOUEMAND M. Contemporary understanding of catatonia in French psychiatry. *Psychiatry Ann*, 2006, *3* : 151-159.
39. UNGVARI GS, LEUNG CM, WONG MK, LAU J. Benzodiazepines in the treatment of catatonic syndrome. *Acta Psychiatr Scand*, 1994, *89* : 285-288.
40. WHITE DAC, ROBINS AH. Catatonia : Harbinger of the neuroleptic malignant syndrome. *Br J Psychiatry*, 1991, *158* : 419-421.
41. ZAW ZF, BATES GD. Replication of zolpidem test for catatonia in an adolescent. *Lancet*, 1997, *349* : 1914.

TROUBLE BIPOLAIRE ET VIEILLISSEMENT

.....

A. Manetti, J.-P. Schuster, A. Gervais et F. Limosin

On assiste depuis une quarantaine d'années à une augmentation progressive et constante de l'espérance de vie dans l'ensemble des pays occidentaux. En France, l'espérance de vie à la naissance était en 2009 de 77,4 ans pour les hommes et de 84,4 ans pour les femmes, et au 1^{er} janvier 2011, 10 millions de Français étaient âgés de plus de 65 ans [28]. Cette évolution démographique a de multiples implications, qu'elles soient médicales, sociales ou économiques. L'allongement de l'espérance de vie s'accompagne d'une augmentation de la prévalence des pathologies liées à l'âge et, de surcroît, en vieillissant, les patients souffrant de pathologies d'évolution chronique peuvent présenter des expressions cliniques particulières et requérir des adaptations thérapeutiques spécifiques.

Dans un tel contexte, le trouble bipolaire peut être appréhendé sous différents angles, qu'il s'agisse des conséquences du vieillissement sur l'expression du trouble, des formes à début tardif, parfois à un âge avancé, de l'impact des altérations cognitives liées à l'âge, ou encore des stratégies thérapeutiques spécifiques.

Dans ce chapitre seront présentées des données épidémiologiques, les caractéristiques cliniques et évolutives du trouble bipolaire du sujet âgé, y compris lorsqu'il s'agit de formes à début tardif, ainsi que les principales recommandations sur la prise en charge thérapeutique.

ÉPIDEMIOLOGIE DU TROUBLE BIPOLAIRE CHEZ LE SUJET ÂGÉ

La prévalence ponctuelle du trouble bipolaire chez les sujets âgés est plus faible que celle retrouvée chez

les sujets plus jeunes, estimée à 4 p. 100 en population générale [16]. Dans la littérature internationale, la prévalence ponctuelle en population générale du trouble bipolaire chez les sujets âgés de 65 ans et plus se situe en effet entre 0,25 et 1,03 p. 100 [14, 52]. En France, l'enquête épidémiologique ESPRIT (enquête de santé psychologique-risques, incidence et traitement), réalisée auprès de 1 873 sujets âgés d'au moins 65 ans, a retrouvé une prévalence ponctuelle de 0,4 p. 100 [33]. Les principales hypothèses avancées pour rendre compte de cette moindre prévalence sont l'effet cohorte imputable à la surmortalité prématurée des sujets présentant un trouble bipolaire (non seulement due au suicide, mais également à une surmortalité précoce par causes naturelles) ; un certain degré d'amendement symptomatique du trouble avec le vieillissement et la plus grande difficulté à poser le diagnostic de trouble bipolaire chez le sujet âgé, compte tenu des co-morbidités pouvant se surajouter (au premier rang desquelles les altérations cognitives liées aux pathologies neurodégénératives), mais aussi d'une certaine inadéquation des critères diagnostiques élaborés pour évaluer les sujets adultes et ne prenant donc pas suffisamment en compte les caractéristiques évolutives liées à l'âge. Il faut également noter que le sex-ratio du trouble bipolaire chez le sujet âgé indique une prédominance féminine (2 pour 1) [9].

La maladie bipolaire débute le plus souvent avant l'âge de 30 ans, et on estime que près de 90 p. 100 des sujets souffrant d'un trouble bipolaire ont été diagnostiqués avant l'âge de 50 ans [16]. Une étude épidémiologique longitudinale américaine réalisée entre 2000 et 2005, retrouvait une incidence sur 3 ans du trouble bipolaire de type I de 0,54 p. 100 dans une cohorte de 8 012 sujets âgés d'au moins 60 ans, et du trouble bipolaire de type II de 0,34 p. 100 [7].

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DU TROUBLE BIPOLAIRE CHEZ LE SUJET ÂGÉ

La présence de symptômes psychotiques lors des épisodes thymiques apparaît aussi fréquente chez les sujets bipolaires âgés que chez les sujets plus jeunes, mais les épisodes maniaques sont globalement de moindre intensité que chez ces derniers [9].

Plusieurs auteurs ont proposé un démembrement phénotypique du trouble bipolaire en fonction de l'âge de début du trouble [3, 27]. Classiquement, on distingue les troubles bipolaires à début précoce (*early onset bipolar disorder* [EOB]) des formes à début tardif (*late onset bipolar disorder* [LOB]), l'âge seuil retenu étant le plus souvent de 50 ans. Bien que la valeur heuristique de la dichotomie EOB et LOB reste discutée [18], ces deux sous-types présentent certaines caractéristiques cliniques et évolutives distinctes.

En 2004, une revue de la littérature retrouvait un sex-ratio équivalent entre EOB et LOB. Selon cette même étude, le LOB était associé à une moindre concentration familiale du trouble et à davantage de co-morbidités neurologiques [9].

Les spécificités cliniques selon l'âge de début restent discutées [18]. Pour M. Sajatovic et al., les épisodes maniaques sont moins fréquents et de moindre sévérité chez les patients présentant un LOB comparativement aux formes à début plus précoce, avec en outre une humeur plus souvent irritable qu'exaltée [34]. Certains auteurs ont rapporté une plus grande fréquence des épisodes mixtes chez les patients présentant un LOB [48], alors que d'autres études ont retrouvé l'inverse [43].

Une récente étude prospective ayant comparé sur 2 ans le devenir de patients au décours d'un épisode maniaque, a montré que les sujets LOB atteignaient la rémission et sortaient de l'hôpital dans des délais plus courts que les patients EOB [30].

CO-MORBIDITÉS DU TROUBLE BIPOLAIRE CHEZ LE SUJET ÂGÉ

Co-morbidités psychiatriques

À ce jour, seules cinq études ont analysé les co-morbidités psychiatriques associées au trouble bipolaire

chez des sujets âgés d'au moins 60 ans. Ces études épidémiologiques ont été réalisées selon une méthodologie d'évaluation transversale ou rétrospective.

Une étude menée en population générale, ayant inclus 84 sujets de 65 ans et plus souffrant d'un trouble bipolaire, a retrouvé que ces derniers, comparativement aux 8 121 sujets de même âge sans trouble bipolaire, présentaient davantage de diagnostics sur l'année écoulée d'abus ou de dépendance à l'alcool (38,1 versus 14,1 p. 100 ; $p < 0,001$), de trouble panique (11,9 versus 2,0 p. 100 ; $p < 0,001$), d'anxiété généralisée (9,5 versus 1,0 p. 100 ; $p < 0,001$) et de dysthymie (7,1 versus 1,2 p. 100 ; $p < 0,001$) [14]. En revanche, ces 84 sujets bipolaires présentaient des taux de prévalence sur un an d'abus ou de dépendance à l'alcool, de trouble panique et de dysthymie significativement inférieurs à ceux retrouvés chez les 1 327 sujets bipolaires plus jeunes inclus dans l'étude [14].

Co-morbidités somatiques autres que neurologiques

Si la prévalence des maladies somatiques chez les sujets bipolaires âgés d'au moins 50 ans est plus élevée que chez les sujets bipolaires plus jeunes, elle est néanmoins comparable à celle retrouvée en population générale âgée [19]. Les troubles somatiques les plus fréquemment associés sont le diabète et l'hypertension artérielle avec des prévalences se situant respectivement entre 17,8 et 31,3 p. 100, et entre 45,2 et 68,8 p. 100 selon les études [23, 36].

Co-morbidités neurologiques : pathologies cérébrovasculaires et neurodégénératives

Il existe une forte prévalence des maladies neurologiques, incluant les démences et les maladies cérébrovasculaires, chez les sujets bipolaires vieillissants [46]. Le risque de co-morbidité avec une maladie neurologique chez le sujet âgé est plus élevé que dans le trouble unipolaire (36 versus 8 p. 100) [46].

Aux États-Unis, M. Wylie et al. ont retrouvé, chez 62 patients bipolaires âgés de plus de 60 ans, plus de 2 facteurs de risque cérébrovasculaire en moyenne par patient [55]. Une étude taïwanaise prospective sur 6 ans a comparé le taux de survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC) entre des patients ayant été hospitalisés pour une décompensation thymique dans

le cadre d'un trouble bipolaire, et des patients ayant bénéficié d'une appendicectomie. Après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques et les comorbidités somatiques, le risque de faire un AVC était 2 fois plus élevé chez les sujets bipolaires [24].

Les liens entre le trouble bipolaire et la survenue de pathologies neurodégénératives ont donné lieu à de nombreuses études. Le taux de patients bipolaires âgés de 60 ans ou plus présentant une démence varie, selon les études, de 4,5 p. 100 [36] à 19 p. 100 [29]. Selon la méta-analyse de R. Ownby et al., le risque de développer une démence chez les patients souffrant de troubles bipolaires ou unipolaires augmente de 6 p. 100 à chaque épisode thymique nécessitant une hospitalisation [32]. Comparativement aux sujets âgés sans troubles mentaux et en appariant sur l'âge et le niveau d'éducation, les patients bipolaires âgés présentent des altérations cognitives plus précocement [12]. Parmi les patients bipolaires âgés, ceux avec un EOB présentent un risque plus important de troubles cognitifs en fin de vie, les facteurs prédictifs les plus importants étant le niveau d'éducation et l'âge de survenue du dernier épisode maniaque ou hypomaniaque [51]. Les troubles cognitifs des sujets bipolaires âgés sont globalement plus marqués que les troubles cognitifs des sujets âgés souffrant de trouble unipolaire. Ainsi une étude récente menée chez des sujets âgés de plus de 65 ans a comparé 43 sujets bipolaires à 122 sujets atteints de trouble dépressif récurrent et retrouvé une atteinte cognitive plus sévère chez les bipolaires [11].

La question de l'évolution du trouble bipolaire en démence de type frontotemporal (DFT) a été souvent posée, étant donné les similitudes cliniques entre les deux entités. Les études réalisées suggèrent néanmoins que les patients bipolaires évoluant vers une démence présentent le plus souvent une forme distincte de la DFT [22], avec une atteinte des régions frontales, cingulaires antérieures et postérieures, responsable d'un syndrome dyséxécutif, d'un trouble mnésique fronto-sous-cortical et d'un déficit visuospatial [12].

PRONOSTIC

En 2011, comparativement à la population générale, l'espérance de vie des patients bipolaires était globalement diminuée de 13,6 années pour les hommes et 12,1 années pour les femmes [20]. Le suicide

représente la principale cause de surmortalité prématurée dans le trouble bipolaire. Or il a été clairement montré que la prescription d'antidépresseurs et de thymorégulateurs permet une réduction du risque de suicide et de tentatives de suicide chez les patients bipolaires [1].

La surmortalité prématurée des patients présentant un trouble bipolaire ne s'explique pas uniquement par le suicide. Une étude suédoise a comparé le nombre de décès par causes naturelles recensés parmi des patients présentant un trouble bipolaire au nombre attendu de décès sur un échantillon de population générale apparié pour le sexe et l'âge. Le ratio standardisé de mortalité (RSM) ainsi calculé était d'environ 2 [31], soit un risque multiplié par 2 pour les patients bipolaires de mourir prématurément d'une cause naturelle. Plus récemment, T. Laursen et al. ont également retrouvé un RSM d'environ 2 pour l'ensemble des maladies cardio- et cérébrovasculaires [21]. Ce résultat témoigne en partie des effets métaboliques iatrogènes (en particulier de certains antipsychotiques atypiques [53]) ou possiblement liés au trouble bipolaire lui-même (selon les hypothèses immuno-inflammatoires).

Une étude a évalué l'impact des co-morbidités somatiques chez des sujets bipolaires âgés de 60 ans et plus, en comparaison à des sujets souffrant de trouble dépressif récurrent déprimés de même âge. Les sujets unipolaires présentaient les mêmes scores de morbidité médicale mesurés par l'échelle CIRS-G (*cumulative illness rating scale-geriatrics*) que les patients bipolaires, mais l'impact en termes de morbi-mortalité des maladies endocriniennes, métaboliques et respiratoires était plus important chez les sujets bipolaires [13].

ÉTIOPATHOGÉNIE : L'HYPOTHÈSE DE LA MANIE VASCULAIRE

Une attention particulière a été portée à la manie survenant chez le sujet âgé et à son lien avec des facteurs de nature organique, notamment neurologiques. Tout comme l'entité « dépression vasculaire » dont les contours exacts sont encore source de controverses, l'hypothèse d'un épisode maniaque d'origine vasculaire, le plus souvent au décours d'un AVC, également appelé « manie secondaire », retient l'attention depuis plusieurs années [54].

Plusieurs types d'arguments étayaient cette hypothèse. Au sein d'une population de patients bipolaires âgés, H. Subramaniam et al. ont retrouvé des

scores significativement plus élevés de risque d'accident cérébral au score de Framingham en cas de début tardif par rapport à un début précoce [49]. Il a également été retrouvé en imagerie cérébrale une plus grande fréquence d'hypersignaux de la substance blanche chez les sujets bipolaires âgés ayant débuté leur trouble tardivement. Chez ces derniers, les hypersignaux sont principalement localisés au niveau des régions frontales profondes, des régions pariétales et du putamen [50]. L'évolution de ces hypersignaux de la substance blanche chez les sujets bipolaires vieillissants n'a pas fait l'objet d'études prospectives spécifiques.

PRISE EN CHARGE DU TROUBLE BIPOLAIRE CHEZ LE SUJET ÂGÉ

En France, la prise en charge et le parcours de soins des patients souffrant de trouble bipolaire ont fait l'objet de recommandations émises par la Haute Autorité de santé (HAS). La prise en charge thérapeutique doit être adaptée à chaque patient avec des objectifs à court et plus long termes. Concernant les sujets âgés, la HAS ne précise aucune prise en charge spécifique en dehors des recommandations sur la nécessité de prendre en compte les éventuelles interactions médicamenteuses, plus fréquentes à cet âge,

et les facteurs susceptibles de modifier le métabolisme d'excrétion des psychotropes, pouvant conduire à adapter leur posologie.

Au cours des dernières années, plusieurs groupes d'experts ont proposé des recommandations spécifiques pour la prise en charge des troubles bipolaires chez le sujet âgé (Tableaux 20-I à 20-III). Les niveaux de preuve scientifique issus des données de la littérature sur l'efficacité et la tolérance des traitements du trouble bipolaire chez le sujet âgé étant le plus souvent insuffisants, ces recommandations sont majoritairement élaborées à partir d'une extrapolation des résultats obtenus auprès de patients plus jeunes, ou de l'analyse d'études comparatives non randomisées, d'études de cohortes, d'études rétrospectives ou de séries de cas.

Lithium

Bien que le lithium ait été longtemps considéré comme le traitement de référence, les habitudes de prescription ont progressivement évolué en faveur de l'acide valproïque dans la prise en charge des troubles bipolaires du sujet âgé. Au Canada, dans l'Ontario, entre 1993 et 2001, le nombre annuel de nouvelles prescriptions de lithium chez les patients de 66 ans et plus a chuté de 653 à 281, tandis que celui des nouvelles prescriptions d'acide valproïque a augmenté de 183 à 1 090 [45]. Concernant

TABLEAU 20-I. – Recommandations pour la prise en charge du trouble bipolaire chez le sujet âgé [2].

<i>Prise en charge des épisodes maniaques</i>	Le traitement repose en première ligne sur le divalproate de sodium ou un antipsychotique de seconde génération. La carbamazépine peut être considérée comme un traitement de seconde intention. En cas d'échec d'une monothérapie sur une durée de 3 à 4 semaines : adjonction d'un antipsychotique de seconde génération, d'un anticonvulsivant ou de lithium
<i>Prise en charge des épisodes dépressifs</i>	La monothérapie avec un thymorégulateur est à privilégier. Le lithium peut être prescrit en monothérapie ou en combinaison avec un antidépresseur, un anticonvulsivant ou un antipsychotique atypique. La lamotrigine peut être prescrite en monothérapie dans cette indication ou en combinaison avec un antidépresseur, un autre anticonvulsivant, du lithium ou un antipsychotique de seconde génération
<i>Traitement prophylactique</i>	Les traitements prophylactiques recommandés suite à la prise en charge d'un épisode de manie, d'hypomanie ou mixte sont le divalproate de sodium, le lithium ou l'olanzapine. Les options thérapeutiques pour le traitement prophylactique suite à la prise en charge d'un épisode dépressif majeur sont la lamotrigine en monothérapie ou en association à un autre thymorégulateur. Le lithium est dans cette indication un traitement de seconde ligne
<i>Durée optimale de prescription d'un traitement thymorégulateur</i>	Chez le sujet âgé bipolaire, elle est inconnue, mais il est recommandé de poursuivre le traitement pharmacologique sur une durée de 6 à 12 mois minimum après la rémission d'un épisode maniaque ou dépressif

TABLEAU 20-II. – Recommandations d'experts pour la prise en charge du trouble bipolaire du sujet âgé [25].

	<i>Première intention</i>	<i>Deuxième intention</i>	<i>Troisième intention</i>
Prise en charge des épisodes maniaques	Anticonvulsivant ou lithium	Antipsychotique de seconde génération seul ou en association à un anticonvulsivant	Électroconvulsivothérapie
Prise en charge des épisodes dépressifs	Monothérapie par anticonvulsivant, ou association d'un anticonvulsivant à un antidépresseur, ou ECT	Lithium en monothérapie ou en association à un anticonvulsivant	Antipsychotique de seconde génération en monothérapie ou en association à un anticonvulsivant
Traitement prophylactique	Monothérapie par lithium ou anticonvulsivant	ou poursuite du traitement efficace lors de la prise en charge de l'accès aigu	

TABLEAU 20-III. – Recommandations spécifiques pour la prise en charge des personnes âgées avec un trouble bipolaire [8].

1. Le ratio bénéfice/risque de chaque molécule prescrite doit être évalué
2. La prescription repose sur le principe visant à privilégier une monothérapie
3. Le lithium peut être prescrit comme traitement curatif d'un épisode maniaque ou d'un épisode dépressif, mais également comme traitement prophylactique
4. Dans l'ensemble, le valproate semble être mieux toléré que le lithium chez les sujets âgés présentant un trouble bipolaire
5. La carbamazépine est une alternative au traitement par lithium chez les sujets présentant une maladie rénale ou cardiovasculaire sévère
6. Les benzodiazépines doivent être utilisées avec vigilance. Elles peuvent être indiquées pour traiter un état d'agitation
7. La place des antidépresseurs chez les sujets présentant un trouble bipolaire est controversée. Les sujets âgés présentent plus d'épisodes maniaques induits par les antidépresseurs que les sujets jeunes
8. Le traitement d'une manie secondaire, c'est-à-dire dont l'étiologie est organique, est similaire au traitement d'une manie, à la différence qu'il n'est pas usuellement indiqué de traitement prophylactique au décours de la prise en charge de l'épisode aigu
9. Le traitement de choix pour la manie est l'association d'un antipsychotique de seconde génération et d'un thymorégulateur. Le choix de la molécule doit tenir compte des co-morbidités somatiques du patient
10. La prescription de thymorégulateur peut avoir des conséquences sur le fonctionnement cognitif des sujets âgés. La lamotrigine et l'oxcarbazépine sont les mieux tolérés
11. La prescription d'un antipsychotique de seconde génération nécessite le dépistage et la prévention d'un syndrome métabolique
12. La prise en charge du trouble bipolaire doit inclure une thérapie interpersonnelle, familiale, cognitive et comportementale. La prise en charge doit également comprendre une psychoéducation

l'efficacité du lithium chez le sujet âgé bipolaire, on ne dispose pas d'étude contrôlée randomisée spécifique, que ce soit dans le traitement curatif des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque, ou dans la prévention des rechutes. Quelques études non contrôlées rétrospectives, ainsi qu'une analyse *post hoc* de données issues d'un essai en double aveugle sont néanmoins en faveur de son efficacité et de sa tolérance chez le sujet âgé bipolaire [2,8].

La pharmacocinétique du lithium est modifiée chez les sujets âgés, avec une augmentation de sa demi-vie d'élimination. Certains auteurs recommandent des concentrations plasmatiques thérapeutiques plus basses, de 0,4 à 0,7 mEq/l [10].

Concernant les effets indésirables rapportés de façon rétrospective, une incidence plus élevée des effets indésirables modérés à sévères a été retrouvée chez le sujet âgé comparativement aux sujets plus jeunes ($p < 0,02$) [47]. Une autre étude rétrospective sur 7 ans a montré que l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté parmi 114 personnes âgées présentant un trouble de l'humeur traitées par lithium était la confusion (19,3 p. 100) [17].

Anticonvulsivants

Acide valproïque

L'acide valproïque est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire. La poursuite du traitement au décours de l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu en aigu. Chez le sujet âgé, on ne dispose que d'un nombre limité de descriptions de cas rapportant une efficacité et une tolérance satisfaisantes de l'acide valproïque dans le traitement de la manie. Dans ces

études, la posologie varie entre 750 et 1 500 mg/j, avec des concentrations plasmatiques comprises entre 50 et 75 mg/l [8].

La relation entre concentration plasmatique et tolérance est mal documentée chez le sujet âgé. Il semble toutefois que la demi-vie d'élimination du valproate puisse être allongée et la fraction libre plasmatique augmentée, le valproate étant lié à l'albumine dont la concentration diminue avec l'âge. La fraction libre étant pharmacologiquement active, les sujets âgés pourraient ainsi nécessiter des posologies plus faibles. Cette question du dosage reste néanmoins débattue. C. Chen et al. ont proposé une zone thérapeutique comprise entre 65 et 90 mg/l chez le sujet âgé présentant un épisode maniaque [6].

Lamotrigine

La lamotrigine est indiquée dans la prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I avec une prédominance d'épisodes dépressifs. Les données disponibles pour le sujet âgé sont en faveur d'une telle efficacité [34, 40]. Une étude ouverte indique également l'efficacité de la lamotrigine dans le traitement de la dépression chez les patients âgés présentant un trouble bipolaire [40]. Le profil de tolérance favorable de ce traitement en fait une option pharmacologique particulièrement intéressante chez la personne âgée [4].

Carbamazépine

La carbamazépine est indiquée dans la prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires, notamment chez les patients présentant une résistance relative, des contre-indications ou une intolérance au lithium, et dans le traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque. Les données concernant la prescription de carbamazépine chez les sujets âgés bipolaires sont limitées à des séries de cas [41]. Son profil de tolérance, en particulier les effets indésirables comme la sédation ou les troubles cognitifs, ainsi que le risque d'interactions médicamenteuses rend son utilisation chez la personne âgée délicate. L'oxcarbazépine constitue une alternative mieux tolérée, bien que ne disposant pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans cette indication.

Antipsychotiques atypiques

Les antipsychotiques atypiques figurent désormais dans l'arsenal thérapeutique dont dispose le prescripteur pour la prise en charge des troubles bipolaires. À ce jour, en France, ont obtenu l'AMM dans le traitement des troubles bipolaires l'aripiprazole, l'asénaline, l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone. Il existe peu de données spécifiques à la population des sujets âgés sur l'efficacité et la tolérance des antipsychotiques atypiques dans le traitement des troubles bipolaires [8, 26, 38]. On sait en revanche que les antipsychotiques atypiques sont associés à une augmentation du risque de survenue d'AVC et de décès chez les patients âgés présentant des troubles cognitifs sévères [5].

Antidépresseurs

Les antidépresseurs chez les patients présentant un trouble bipolaire sont à utiliser avec précaution et sous étroite surveillance, en raison du risque de virage maniaque.

L'impact potentiellement délétère de la prescription d'antidépresseurs chez les patients bipolaires âgés a été suggéré par l'étude d'A. Schaffer et al. Cette étude rétrospective sur 1 072 patients bipolaires âgés de 66 ans et plus et traités avec un antidépresseur a montré qu'ils avaient été significativement plus souvent hospitalisés que les 3 000 patients bipolaires contrôles sans antidépresseurs, alors même que cette différence n'était pas expliquée par une différence d'incidence de la dépression sur cette même période entre les deux groupes [42].

Approches psychothérapeutiques

Il existe un nombre croissant de données montrant l'intérêt des interventions psychosociales dans la prise en charge du trouble bipolaire. Cependant, les études disponibles ne concernant, presque exclusivement, que les sujets non âgés, les cliniciens ne peuvent qu'extrapoler l'efficacité de ces interventions chez les sujets âgés. L'intérêt des psychothérapies basées sur l'analyse des schémas cognitifs inadaptés est néanmoins en cours d'évaluation dans la prise en charge des troubles de l'humeur du sujet âgé. Prenant en compte les particularités liées au vieillissement et à la perte d'autonomie éventuelle, ce type d'approche psychothérapeutique a notamment pour objectif de diminuer les symptômes résiduels intercritiques et de permettre une meilleure qualité de vie.

CONCLUSION

Malgré sa fréquence et son impact en termes de morbi-mortalité, le trouble bipolaire du sujet âgé reste peu étudié. Ainsi, concernant la nécessité d'adapter la prise en charge au vieillissement, l'absence d'essais thérapeutiques contrôlés randomisés spécifiques au sujet âgé fragilise la validité des recommandations de bonne pratique. Pourtant, alors qu'on constate chaque année un allongement de l'espérance de vie et, de fait, un accroissement de la population de sujets âgés, mieux comprendre les modalités évolutives de ce trouble avec l'âge permettrait de proposer des stratégies de soins plus adaptées. Sous un angle étiopathogénique, les données les plus robustes concernent l'intérêt d'un dépistage des co-morbidités, notamment cardiovasculaires et neurologiques, chez tout sujet débutant un trouble bipolaire à un âge avancé.

RÉFÉRENCES

1. AIZENBERG D, OLMER A, BARAK Y. Suicide attempts amongst elderly bipolar patients. *J Affect Disord*, 2006, *91* : 91-94.
2. AZIZ R, LORBERG B, TAMPPI RR. Treatments for late-life bipolar disorder. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2006, *4* : 347-364.
3. BELLIVIER F, GOLMARD JL, RIETSCHEL M et al. Age at onset in bipolar I affective disorder : further evidence for three subgroups. *Am J Psychiatry*, 2003, *160* : 999-1001.
4. BOWDEN CL, ASNIS GM, GINSBERG LD et al. Safety and tolerability of lamotrigine for bipolar disorder. *Drug Saf*, 2004, *27* : 173-184.
5. BROOKS JO 3RD, CHANG HS, KRASNKYKH O. Metabolic risks in older adults receiving second-generation antipsychotic medication. *Curr Psychiatry Rep*, 2009, *11* : 33-40.
6. CHEN ST, ALTSCHULER LL, MELNYK KA et al. Efficacy of lithium vs. valproate in the treatment of mania in the elderly : A retrospective study. *J Clin Psychiatry*, 1999, *60* : 181-186.
7. CHOU KL, MACKENZIE CS, LIANG K, SAREEN J. Three-year incidence and predictors of first-onset of DSM-IV mood, anxiety, and substance use disorders in older adults : results from wave 2 of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*, 2011, *72* : 144-155.
8. DEPARTMENT OF VETERANS AFFAIRS, DEPARTMENT OF DEFENSE : VA/DoD Clinical practice guideline for management of bipolar disorder in adults. May 2010.
9. DEPP CA, JESTE DV. Bipolar disorder in older adults : a critical review. *Bipolar Disord*, 2004, *6* : 343-367.
10. FOSTER JR. Use of lithium in elderly psychiatric patients : A review of the literature. *Lithium*, 1992, *3* : 77-93.
11. GILDENGERS AG, BUTTERS MA, CHISHOLM D et al. Cognition in older adults with bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar Disord*, 2012, *14* : 198-205.
12. GILDENGERS AG, MULSANT BH, BEGLEY A et al. The longitudinal course of cognition in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2009, *11* : 744-752.
13. GILDENGERS AG, WHYTE EM, DRAYER RA et al. Medical burden in late-life bipolar and major depressive disorders. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2008, *16* : 194-200.
14. GOLDSTEIN BI, HERRMANN N, SHULMAN KI. Comorbidity in bipolar disorder among the elderly : results from an epidemiological community sample. *Am J Psychiatry*, 2006, *163* : 319-321.
15. GUALTIERI CT, JOHNSON LG. Age-related cognitive decline in patients with mood disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008, *32* : 962-967.
16. HIRSCHFELD RM, CALABRESE JR, WEISSMAN MM et al. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry*, 2003, *64* : 53-59.
17. HOLROYD S, RABINS PV. A retrospective chart review of lithium side effects in a geriatric outpatient population. *Am J Geriatr Psychiatry*, 1994, *2* : 346-351.
18. LALA SV, SAJATOVIC M. Medical and psychiatric comorbidities among elderly individuals with bipolar disorder : a literature review. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2012, *25* : 20-25.
19. KESSING LV, HANSEN HV, BECH P. Attitudes and beliefs among patients treated with mood stabilizers. *Clin Pract and Epidemiol Ment Health*, 2006, *2* : 8.
20. LAURSEN TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr Res*, 2011, *131* : 101-104.
21. LAURSEN TM, MUNK-OLSEN T, GASSE C. Chronic somatic comorbidity and excess mortality due to natural causes in persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *PLoS One*, 2011, *6* : e24597.
22. LEBERT F, LYS H, HAËM E, PASQUIER F. [Dementia following bipolar disorder.] *Encéphale*, 2008, *6* : 606-610.
23. Lehmann SW, Rabins PV. Factors related to hospitalization in elderly manic patients with early and late-onset bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006, *21* : 1060-1064.
24. LIN HC, TSAI SY, LEE HC. Increased risk of developing stroke among patients with bipolar disorder after an acute mood episode : a six-year follow-up study. *J Affect Disord*, 2007, *100* : 49-54.
25. LLORCA PM, COURTET P, MARTIN P et al. [Screening and management of bipolar disorders : results.] *Encéphale*, 2010, *36* : S86-102.
26. MADHUSOODANAN S, BRENNER R, ALCANTRA A. Clinical experience with quetiapine in elderly patients with psychotic disorders. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2000, *13* : 28-32.
27. MANCHIA M, LAMPUS S, CHILLOTTI C et al. Age at onset in Sardinian bipolar I patients : evidence for three subgroups. *Bipolar Disord*, 2008, *10* : 443-446.
28. MAZUY M, PRIoux F, BARBIERI M. L'évolution démographique récente en France : quelques différences entre les départements de l'outre-mer et la France métropolitaine. *Population*, 2011, *66* : 503-554.
29. NUNES PV, FORLENZA OV, GATTAZ WF. Lithium and risk for Alzheimer's disease in elderly patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*, 2007, *190* : 359-360.

30. OOSTERVINK F, BOOMSMA MM, NOLEN WA. Bipolar disorder in the elderly ; different effects of age and of age of onset. *J Affect Disord*, 2009, *116* : 176-183.
31. OSBY U, BRANDT L, CORREIA N et al. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry*, 2001, *58* : 844-850.
32. OWNBY RL, CROCCO E, ACEVEDO A et al. Depression and risk for Alzheimer disease : systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, *63* : 530-538.
33. RITCHIE K, ARTERO S, BELUCHE I et al. Prevalence of DSM-IV psychiatric disorder in the French elderly population. *Br J Psychiatry*, 2004, *184* : 147-152.
34. ROBILLARD M, COIM DK. Lamotrigine use in geriatric patients with bipolar depression. *Can J Psychiatry*, 2002, *47* : 767-770.
35. SAJATOVIC M. Aging-related issues in bipolar disorder : a health services perspective. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2002, *15* : 128-133.
36. SAJATOVIC M, BINGHAM CR, CAMPBELL EA, FLETCHER DF. Bipolar disorder in older adult inpatients. *J Nerv Ment Dis*, 2005, *193* : 417-419.
37. SAJATOVIC M, BLOW FC, IGNACIO RV. Psychiatric comorbidity in older adults with bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2006, *21* : 582-587.
38. SAJATOVIC M, CALABRESE JR, MULLEN J. Quetiapine for the treatment of bipolar mania in older adults. *Bipolar Disord*, 2008, *10* : 662-671.
39. SAJATOVIC M, COCONCEA N, IGNACIO RV et al. Aripiprazole therapy in 20 older adults with bipolar disorder : a 12-week, open-label trial. *J Clin Psychiatry*, 2008, *69* : 41-46.
40. SAJATOVIC M, GILDENGERS A, AL JURDI RK et al. Multisite, open-label, prospective trial of lamotrigine for geriatric bipolar depression : a preliminary report. *Bipolar Disord*, 2011, *13* : 294-302.
41. SANDERSON DR. Use of mood stabilizers by hospitalized geriatric patients with bipolar disorder. *Psychiatr Serv*, 1998, *49* : 1145-1147.
42. SCHAFFER A, MAMDANI M, LEVITT A, HERRMANN N. Effect of antidepressant use on admissions to hospital among elderly bipolar patients. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2006, *21* : 275-280.
43. SCHURHOFF F, BELLIVIER F, JOUVENT R et al. Early and late onset bipolar disorders : two different forms of manic-depressive illness ? *J Affect Disord*, 2000, *58* : 215-221.
44. SHULMAN KI. Lithium for older adults with bipolar disorder : should it still be considered a first-line agent ? *Drugs Aging*, 2010, *27* : 607-615.
45. SHULMAN KI, ROCHON P, SYKORA K et al. Changing prescription patterns for lithium and valproic acid in old age : shifting practice without evidence. *Br Med J*, 2003, *326* : 960-961.
46. SHULMAN KI, TOHEN M, SATLIN A et al. Mania compared with unipolar depression in old age. *Am J Psychiatry*, 1992, *149* : 341-345.
47. SMITH RE, HELMS PM. Adverse effects of lithium therapy in the acutely ill elderly patient. *J Clin Psychiatry*, 1982, *43* : 94-99.
48. SNOWDON J. A retrospective case-note study of bipolar disorder in old age. *Br J Psychiat*, 1991, *158* : 485-490.
49. SUBRAMANIAM H, DENNIS MS, BYRNE EJ. The role of vascular risk factors in late onset bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2007, *22* : 733-737.
50. TAMASHIRO JH, ZUNG S, ZANETTI MV et al. Increased rates of white matter hyperintensities in late-onset bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2008, *10* : 765-775.
51. TSAI SY, LEE HC, CHEN CC, HUANG YL. Cognitive impairment in later life in patients with early-onset bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2007, *9* : 868-875.
52. UNUTZER J, SIMON G, PABINIAK C et al. The treated prevalence of bipolar disorder in a large staffmodel HMO. *Psychiatr Serv*, 1998, *49* : 1072-1078.
53. WEINER M, WARREN L, FIEDOROWICZ JG. Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry*, 2011, *23* : 40-47.
54. WIJERATNE C, MALHI GS. Vascular mania : an old concept in danger of sclerosing ? A clinical overview. *Acta Psychiatr Scand*, 2007, *434* : 35-40.
55. WYLIE M, MULSANT B, POLLOCK B et al. Age at onset in geriatric bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*, 1999, *7* : 77-83.

FORMES ÉVOLUTIVES

.....

ÉVOLUTION DU TROUBLE BIPOLAIRE EN FONCTION DE L'ÂGE DE DÉBUT

.....

F. Bellivier, P.A. Geoffroy et C. Gay

Les troubles bipolaires (TB) sont des maladies psychiatriques multifactorielles et à hérédité complexe, présentant une hétérogénéité des présentations cliniques [4, 25]. De nombreuses études ont permis de proposer l'âge de début des troubles comme un indicateur de démembrement permettant de réduire l'hétérogénéité du trouble [12, 25]. Une partie de cette littérature s'est attachée à décrire un cours évolutif distinct en fonction de l'âge de début, ce qui pourrait constituer un indice pronostique d'intérêt grandissant dans l'avenir.

LE TROUBLE BIPOLAIRE À DÉBUT PRÉCOCE : UN SOUS-GROUPE SPÉCIFIQUE

L'existence d'un sous-groupe à début précoce (avant l'âge de 18 ou 21 ans, en fonction des études) est connue depuis les premières descriptions cliniques d'E. Kraepelin (1921). Cela a été confirmé ensuite dans de nombreuses études cliniques jusqu'aux plus récentes comme celle de la STEP-BD qui montre qu'environ 65 p. 100 des patients présentent un premier épisode thymique avant l'âge de 18 ans et 28 p. 100 avant l'âge de 13 ans [38]. Cependant des différences importantes de fréquence de cette forme de la pathologie ont été mises en évidence entre les États-Unis et l'Europe, ce qui pose de nombreuses questions concernant des différences d'exposition à des facteurs de risque spécifiques [5, 42]. L'analyse de la distribution observée de l'âge de début dans les troubles bipolaires a également permis de préciser l'individualisation de sous-groupes en fonction de l'âge

de début. De nombreuses études récentes portant sur de larges effectifs démontrent l'existence de trois sous-groupes d'âge de début différents (précoce, intermédiaire et tardif) [2, 3, 20, 28, 34, 46, 53]. Certaines de ces études ont également permis de préciser les caractéristiques cliniques de ces sous-groupes. Enfin, le seuil de 21 ans (âge du premier épisode thymique majeur) pour définir le trouble bipolaire à début précoce (TBDP) est validé par ces études.

Plusieurs arguments issus de la recherche de biomarqueurs permettent de suggérer une certaine validité de ces sous-groupes d'âge de début. Ainsi des données importantes issues de l'épidémiologie génétique et de la génétique moléculaire sont-elles venues corroborer l'individualisation du trouble bipolaire à début précoce. Ainsi ce sous-groupe est-il : caractérisé par de hauts niveaux d'agrégation familiale (15 à 42 p. 100) en comparaison à la fréquence du risque chez les apparentés de premier degré de patients à début plus tardif (8,7 p. 100) [32, 52]. Certains gènes candidats ont montré des associations préférentielles avec la forme à début précoce, tels que les gènes codant l'apolipoprotéine E ϵ_4 [1], le promoteur du 5-HTT (5-HTTLPR) [35], le BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) [51] et certains variants du gène codant la COMT (catéchol-O-méthyl transférase) [30]. Cela a suscité la réalisation d'analyses génétiques spécifiques du trouble bipolaire à début précoce et cette approche s'est avérée extrêmement féconde [16], tant pour l'identification de gènes candidats, tel que le gène codant le SNAP25 [17], que pour l'analyse de délétions et de duplications de certaines régions chromosomiques (*copy number variations* [CNV]) [43].

Les anomalies des rythmes circadiens, même en dehors des épisodes thymiques, telles que la

vespéralité, le retard de phase d'endormissement ou la difficulté à s'adapter à des changements de rythme, la fragmentation du rythme éveil/sommeil, la variabilité inter-nuit du sommeil, l'allongement de la période d'endormissement et l'augmentation des mouvements rapides oculaires font partie des biomarqueurs classiques des troubles bipolaires. Plusieurs études indiquent que ces anomalies circadiennes intercritiques sont particulièrement marquées dans les formes à début précoce [21, 27, 29, 48]. Dans la mesure où les caractéristiques circadiennes sont très biologiquement déterminées, elles représentent des biomarqueurs « trait » d'intérêt pour caractériser des sous-types du trouble bipolaire.

De nombreux arguments issus d'études en imagerie anatomique ou fonctionnelle viennent également étayer l'hypothèse de sous-groupes distincts en fonction de l'âge de début. Ainsi les hypersignaux de la substance blanche sous-corticale [40], une réduction significative du volume amygdalien et hippocampique [7,13], du volume du gyrus temporal supérieur [62], une réduction significative de l'index sulcal dans différentes régions cérébrales [37] semblent-ils plus fréquemment rencontrés dans les formes à début précoce. Il en va de même pour certaines anomalies fonctionnelles dans les régions frontales en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) [10], en spectroscopie [9,33] ou en électro-encéphalographie (EEG) [24, 47]. Enfin, des données préliminaires suggèrent que des mécanismes inflammatoires pourraient jouer un rôle prévalent dans cette forme à début précoce. Ainsi, après la mise en évidence de taux élevés de différents marqueurs de l'inflammation au cours d'épisodes maniaques et dépressifs, a-t-il été montré des taux particulièrement élevés de marqueurs pro-inflammatoires chez des adolescents bipolaires (protéine C réactive [CRP]) ou des taux bas de marqueurs de neuroprotection (BDNF, interleukine 6)[18,36].

L'ensemble de ces résultats plaide en faveur de l'existence de sous-groupes en fonction de l'âge de début.

ÉVOLUTION, COURS ÉVOLUTIF ET PRONOSTIC DU TROUBLE BIPOLAIRE EN FONCTION DE L'ÂGE DE DÉBUT

De très nombreuses données indiquent que le cours évolutif et le pronostic du trouble

bipolaire à début précoce sont particulièrement sévères. Plusieurs facteurs pourraient contribuer à cette observation : l'impact de la maladie chez des sujets à une période critique de leur développement, le poids plus important des facteurs génétiques, un génie particulier de cette forme particulièrement instable de la maladie et une fréquence particulièrement importante des co-morbidités. Ainsi une large étude récente portant sur 211 familles et 1 856 sujets a-t-elle permis de distinguer des co-morbidités propres au TBDP (≤ 21 ans pour cette étude) avec un taux significativement plus élevé d'addiction alcoolique (44,54 versus 28,80 p. 100) et aux drogues (32,12 versus 15,20 p. 100), de cycles rapides (52,28 versus 27,14 p. 100) et de tentatives de suicides (37,64 versus 20,58 p. 100) [26].

Cette forme à début précoce apparaît plus sévère, avec un délai diagnostique et de prise en charge thérapeutique allongé [41, 50, 57], un risque plus élevé d'addiction, une plus grande fréquence des symptômes psychotiques, en particulier chez les femmes [55], plus d'épisodes mixtes, [45] et enfin une moins bonne réponse prophylactique au lithium. L'agrégation familiale des troubles de l'humeur est également beaucoup plus importante dans ces formes à début précoce [45]. B. Goldstein et O. Bukstein rappellent dans une revue récente la plus grande prévalence des addictions dans le TBDP (en particulier alcoolique, tabagique et cannabinique) et le risque accru de difficultés scolaires, de complications légales et de suicide [19] la plus grande prévalence de facteurs de risque cardiovasculaires, comme le diabète de type 2, d'obésité, d'hypertension artérielle et des dysthyroïdies [8, 23, 31, 49].

IMPLICATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

La reconnaissance de ces spécificités en fonction de l'âge de début pourrait justifier le développement de stratégies spécifiques [12]. Le repérage précoce de ces patients et le développement de stratégies beaucoup plus intensives pour réduire cet impact, prévenir le développement des co-morbidités et préserver le développement affectif, social et professionnel de ces jeunes sujets apparaissent des enjeux majeurs. Des données préliminaires tendent à proposer des stratégies pharmacologiques spécifiques, mais celles-ci doivent être validées [6, 14, 15, 33, 44, 45, 54]. Les algorithmes de prise en charge décrits dans les recommandations actuelles

sont relativement aspécifiques, n'intègrent pratiquement pas les indicateurs cliniques de l'hétérogénéité du trouble et ciblent l'ensemble des patients TB. On peut espérer qu'une approche différenciée et personnalisée se développera dans l'avenir, tenant compte de cette hétérogénéité. L'âge de début précoce est un de ces indices qu'il sera intéressant de prendre en compte pour guider le choix de traitements spécifiques car cet indicateur, simple à mesurer, possède une valeur pronostique importante. On peut espérer ainsi prévenir de façon ciblée certaines co-morbidités, une amélioration du délai diagnostique et l'instauration précoce d'un traitement régulateur de l'humeur.

CONCLUSION

L'âge de début apparaît comme un indicateur robuste et fiable de démembrement nosographique du TB, associé à des variables pronostiques d'intérêt majeur. Le groupe ayant un âge de début inférieur à 21 ans paraît particulièrement intéressant à cibler pour le développement de stratégies spécifiques qui permettraient de mieux prévenir l'évolution chronique, de réduire le délai diagnostique et thérapeutique, ainsi que les fréquentes co-morbidités spécifiques et le risque majeur de rechutes et d'évolution vers des cycles rapides. À ce titre, un repérage précoce de ces patients est un enjeu majeur de la prise en charge, mais reste difficile à mettre en œuvre du fait de la difficulté diagnostique liée à une présentation clinique atypique des formes de début, d'un manque de sensibilisation des cliniciens dont certains préfèrent attendre une « confirmation » évolutive du trouble et du caractère stigmatisant de la prescription d'un régulateur de l'humeur.

RÉFÉRENCES

1. BELLIVIER F, LAPLANCHE JL, SCHÜRHOFF F et al. Apolipoprotein E gene polymorphism in early and late onset bipolar patients. *Neurosci Lett*, 1997, 233 : 45-48.
2. BELLIVIER F, GOLMARD JL, HENRY C et al. Admixture analysis of age at onset in bipolar I affective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2001, 58 : 510-512.
3. BELLIVIER F, GOLMARD J-L, RIETSCHEL M et al. Age at onset in bipolar I affective disorder : further evidence for three subgroups. *Am J Psychiatry*, 2003, 160 : 999-1001.
4. BELLIVIER F. Hétérogénéité de la maladie

- maniaco-dépressive : intérêt des sous-groupes d'âge de début. *Ann Méd Psychol*, 2004, 162 : 365-369.
5. BELLIVIER F, ÉTAIN B, MALAFOSSE A et al. Age at onset in bipolar I affective disorder in the USA and Europe. *World J Biol Psychiatry*, 2011 [Epub ahead of print].
6. BERK M, BRNABIC A, DODD S et al. Does stage of illness impact treatment response in bipolar disorder ? Empirical treatment data and their implication for the staging model and early intervention. *Bipolar Disord*, 2011, 13 : 87-98.
7. BLUMBERG HP, KAUFMAN J, MARTIN A et al. Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60 : 1201-1208.
8. CASSIDY F, CARROLL BJ. Vascular risk factors in late onset mania. *Psychol Med*, 2002, 32 : 359-362.
9. CECIL KM, DELBELLO MP, SELLARS MC, STRAKOWSKI SM. Proton magnetic resonance spectroscopy of the frontal lobe and cerebellar vermis in children with a mood disorder and a familial risk for bipolar disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2003, 13 : 545-555.
10. CHANG K, ADLEMAN NE, DIENES K et al. Anomalous prefrontal-subcortical activation in familial pediatric bipolar disorder : a functional magnetic resonance imaging investigation. *Arch Gen Psychiatry*, 2004, 61 : 781-792.
11. CHEN HH, NICOLETTI MA, HATCH JP et al. Abnormal left superior temporal gyrus volumes in children and adolescents with bipolar disorder : a magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett*, 2004, 363 : 65-68.
12. COLOM F, VIETA E. The road to DSM-V. Bipolar disorder episode and course specifiers. *Psychopathology*, 2009, 42 : 209-218.
13. DELBELLO MP, ZIMMERMAN ME, MILLS NP et al. Magnetic resonance imaging analysis of amygdala and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2004, 6 : 43-52.
14. DELL'OSSO B, BUOLI M, RIUNDI R et al. Clinical characteristics and long-term response to mood stabilizers in patients with bipolar disorder and different age at onset. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2009, 5 : 399-404.
15. DUFFY A, ALDA M, KUTCHER S et al. A prospective study of the offspring of bipolar parents responsive and nonresponsive to lithium treatment. *J Clin Psychiatry*, 2002, 63 : 1171-1178.
16. ÉTAIN B, MATHIEU F, RIETSCHEL M et al. Genome-wide scan for genes involved in bipolar affective disorder in 70 European families ascertained through a bipolar type I early-onset proband : supportive evidence for linkage at 3p14. *Mol Psychiatry*, 2006, 11 : 685-694.
17. ÉTAIN B, DUMAINE A, MATHIEU F et al. A SNAP25 promoter variant is associated with early-onset bipolar disorder and a high expression level in brain. *Mol Psychiatry*, 2010, 15 : 748-755.
18. GOLDSTEIN BI, COLLINGER KA, LOTRICH F et al. Preliminary findings regarding proinflammatory markers and brain-derived neurotrophic factor among adolescents with bipolar spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2011, 21 : 479-484.
19. GOLDSTEIN BI, BUKSTEIN OG. Comorbid substance

- use disorders among youth with bipolar disorder : opportunities for early identification and prevention. *J Clin Psychiatry*, 2010, *71* : 348-358.
20. HAMSHERE ML, GORDON-SMITH K, FORTY L et al. Age-at-onset in bipolar-I disorder : mixture analysis of 1369 cases identifies three distinct clinical sub-groups. *J Affect Disord*, 2009, *116* : 23-29.
 21. HARVEY AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder : seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am J Psychiatry*, 2008, *165* : 820-829.
 22. HENRY C, ETAIN B. New ways to classify bipolar disorders : going from categorical groups to symptom clusters or dimensions. *Curr Psychiatry Rep*, 2010, *12* : 505-511.
 23. JERRELL JM, MCINTYRE RS, TRIPATHI A. A cohort study of the prevalence and impact of comorbid medical conditions in pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 2010, *71* : 1518-1525.
 24. KENTGEN LM, TENKE CE, PINE DS et al. Electroencephalographic asymmetries in adolescents with major depression : influence of comorbidity with anxiety disorders. *J Abnorm Psychol*, 2000, *109* : 797-802.
 25. LEBOYER M, KUPFER DJ. Bipolar disorder : new perspectives in health care and prevention. *J Clin Psychiatry*, 2010, *71* : 1689-1695.
 26. LIN P-I, MCINNIS MG, POTASH JB et al. Clinical correlates and familial aggregation of age at onset in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 2006, *163* : 240-246.
 27. LOPEZ J, HOFFMANN R, ARMITAGE R. Reduced sleep spindle activity in early-onset and elevated risk for depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2010, *49* : 934-943.
 28. MARCHIA M, LAMPUS S, CHILLOTTI C et al. Age at onset in Sardinian bipolar I patients : evidence for three subgroups. *Bipolar Disord*, 2008, *10* : 443-446.
 29. MANSOUR HA, MONK TH, NIMGAONKAR VL. Circadian genes and bipolar disorder. *Ann Med*, 2005, *37* : 196-205.
 30. MASSAT I, KOCABAS NA, CRISAFULLI C et al. COMT and age at onset in mood disorders : a replication and extension study. *Neurosci Lett*, 2011, *498* : 218-221.
 31. MCINTYRE RS, JERRELL JM. Polypharmacy in children and adolescents treated for major depressive disorder : a claims database study. *J Clin Psychiatry*, 2009, *70* : 240-246.
 32. MICK E, FARAONE SV. Family and genetic association studies of bipolar disorder in children. *Child Adolesc Psychiatry Clin North Am*, 2009, *18* : 441-453.
 33. MOORE CM, DEMOPULOS CM, HENRY ME et al. Brain-to-serum lithium ratio and age : an in vivo magnetic resonance spectroscopy study. *Am J Psychiatry*, 2002, *159* : 1240-1242.
 34. ORTIZ A, BRADLER K, SLANEY C et al. An admixture analysis of the age at index episodes in bipolar disorder. *Psychiatry Res*, 2011, *188* : 34-39.
 35. OSPINA-DUQUE J, DUQUE C, CARVAJAL-CARMONA L et al. An association study of bipolar mood disorder (type I) with the 5-HTTLPR serotonin transporter polymorphism in a human population isolate from Colombia. *Neurosci Lett*, 2000, *292* : 199-202.
 36. PADMOS RC, HILLEGERS MHJ, KNIJFF EM et al. A discriminating messenger RNA signature for bipolar disorder formed by an aberrant expression of inflammatory genes in monocytes. *Arch Gen Psychiatry*, 2008, *65* : 395-407.
 37. PENTILÄ J, CACHIA A, MARTINOT JL et al. Cortical folding difference between patients with early-onset and patients with intermediate-onset bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2009, *11* : 361-370.
 38. PERLIS RH, DENNEHY EB, MIKLOWITZ DJ et al. Retrospective age at onset of bipolar disorder and outcome during two-year follow-up : results from the STEP-BD study. *Bipolar Disord*, 2009, *11* : 391-400.
 39. PERLIS RH, MIYAHARA S, MARANGELL LB et al. Long-term implications of early onset in bipolar disorder : data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry*, 2004, *55* : 875-881.
 40. PILLAI JJ, FRIEDMAN L, STUVE TA et al. Increased presence of white matter hyperintensities in adolescent patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res*, 2002, *114* : 51-56.
 41. POST RM, LEVERICH GS, KUPKA RW et al. Early-onset bipolar disorder and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood. *J Clin Psychiatry*, 2010, *71* : 864-872.
 42. POST RM, LUCKENBAUGH DA, LEVERICH GS et al. Incidence of childhood-onset bipolar illness in the USA and Europe. *Br J Psychiatry*, 2008, *192* : 150-151.
 43. PRIEBE L, DEGENHARDT FA, HERMS S et al. Genome-wide survey implicates the influence of copy number variants (CNVs) in the development of early-onset bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 2012, *17* : 421-432.
 44. ROHAYEM J, BAYLÉ JF, RICHA S. [Predictors of prophylactic response to lithium.] *Encéphale*, 2008, *34* : 394-399.
 45. SCHÜRHOFF F, BELLIVIER F, JOUVENT R et al. Early and late onset bipolar disorders : two different forms of manic-depressive illness ? *J Affect Disord*, 2000, *58* : 215-221.
 46. SEVERINO G, MARCHIA M, CONTU P et al. Association study in a Sardinian sample between bipolar disorder and the nuclear receptor REV-ERB α gene, a critical component of the circadian clock system. *Bipolar Disord*, 2009, *11* : 215-220.
 47. SMIT DJA, POSTHUMA D, BOOMSMA DI, DE GEUS EJC. The relation between frontal EEG asymmetry and the risk for anxiety and depression. *Biol Psychol*, 2007, *74* : 26-33.
 48. STATON D. The impairment of pediatric bipolar sleep : hypotheses regarding a core defect and phenotype-specific sleep disturbances. *J Affect Disord*, 2008, *108* : 199-206.
 49. SUBRAMANIAM H, DENNIS MS, BYRNE EJ. The role of vascular risk factors in late onset bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2007, *22* : 733-737.
 50. SUOMINEN K, MANTERE O, VALTONEN H et al. Early age at onset of bipolar disorder is associated with more severe clinical features but delayed treatment seeking. *Bipolar Disord*, 2007, *9* : 698-705.
 51. TANG J, XIAO L, SHU C et al. Association of the brain-derived neurotrophic factor gene and bipolar disorder with early age of onset in mainland China. *Neurosci Lett*, 2008, *433* : 98-102.
 52. TAYLOR MA, ABRAMS R. Early- and late-onset bipolar

- illness. *Arch Gen Psychiatry*, 1981, 38 : 58-61.
53. TOZZI F, MANCIA M, GALWEY NW et al. Admixture analysis of age at onset in bipolar disorder. *Psychiatry Res*, 2011, 185 : 27-32.
54. YATHAM LN, KENNEDY SH, O'DONOVAN C 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.
55. YILDIZ A, SACHS GS. Age onset of psychotic versus non-psychotic bipolar illness in men and in women. *J Affect Disord*, 2003, 74 : 197-201.

RETARD AU DIAGNOSTIC ET À LA MISE EN PLACE D'UN TRAITEMENT THYMORÉGULATEUR DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES

.....

B. Etain, N. Drancourt et J. Scott

Le trouble bipolaire de l'humeur est une pathologie psychiatrique fréquente, marquée par une mortalité et une morbidité élevées. Cependant, son diagnostic est différé dans la majorité des cas et, par voie de conséquence, l'instauration des traitements thymorégulateurs est trop tardive. Ce délai grève sérieusement le pronostic (notamment au plan fonctionnel). L'étude de la littérature montre que cette difficulté constitue un problème majeur de santé publique, et ce, quel que soit le système de soins en place. La durée de la période sans traitement peut être défini comme le nombre d'années s'écoulant entre un premier épisode de la maladie et l'instauration d'un traitement prophylactique des rechutes thymiques. Elle a été estimée à environ 10 ans dans différentes cohortes de patients atteints de troubles bipolaires. Ce délai est clairement en lien avec l'hétérogénéité de l'expression clinique de la pathologie, notamment les troubles bipolaires de type II. L'errance diagnostique conduit à différer les thérapeutiques appropriées et à exposer les patients à des traitements non efficaces, voire assortis d'effets délétères (comme les antidépresseurs). Durant cette période sans traitement, le risque est majeur en termes de conséquences sociales, familiales, professionnelles, psychiatriques et somatiques. La durée de cette période sans traitement peut être décomposée en différentes phases, ce qui permet d'envisager des stratégies visant à la réduire.

ÉTENDUE DU RETARD DIAGNOSTIQUE DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE

La non-reconnaissance du trouble bipolaire est une situation fréquente. Ainsi 39 à 50 p. 100 des patients bipolaires ne seraient-ils pas diagnostiqués, tout particulièrement les sujets bipolaires de type II et les femmes. Dans la vaste enquête réalisée en 1992 auprès des membres de la National Depressive and Manic-Depressive Association (NDMDA) [17], il apparaît que 48 p. 100 des sujets ont dû consulter au moins trois cliniciens avant d'être diagnostiqués bipolaires, et 10 p. 100 en ont consulté au moins 7. Ainsi 34 p. 100 des sujets ont-ils attendu plus de 10 ans entre la recherche d'une aide médicale et l'établissement du diagnostic de trouble bipolaire. Une seconde enquête réalisée en 2000 par la même association révèle que la situation ne s'est pas améliorée [16] : les auteurs rapportent que 69 p. 100 des sujets ont reçu un diagnostic erroné avant celui de trouble bipolaire et que ceux-ci ont consulté en moyenne quatre cliniciens et reçu un peu plus de trois diagnostics (autres que bipolaire). Les diagnostics posés étaient par ordre de fréquence une dépression récurrente (60 p. 100), un trouble anxieux (26 p. 100), une schizophrénie

(18 p. 100), un trouble de la personnalité du *cluster B* (17 p. 100, majoritairement *borderline* ou antisociale), un trouble addictif (14 p. 100) ou un trouble schizo-affectif (11 p. 100). Les femmes étaient davantage concernées que les hommes (72 versus 62 p. 100). Le diagnostic de dépression récurrente était le plus fréquemment posé à tort chez les femmes, alors que les hommes recevaient celui de schizophrénie de façon erronée. La proportion de sujets ayant présenté un délai de plus de 10 ans entre la recherche d'une aide médicale et le diagnostic de trouble bipolaire était similaire à celui de l'enquête de 1992 (35 versus 41 p. 100).

Des études de moindre envergure, que nous ne détaillerons pas dans ce chapitre, montrent des taux élevés de retard diagnostique, aussi bien en centre de soins primaires qu'en centre de soins spécialisés. Ce retard concerne autant les patients ambulatoires que les patients qui requièrent une hospitalisation.

Dans la vaste étude multicentrique française EPIDEP, l'évaluation portait sur des patients répondant aux critères complets d'un épisode dépressif majeur selon le DSM-IV, suivis en ambulatoire ou en hospitalisation. À l'admission, le pourcentage de patients bipolaires de type II, établi à partir du diagnostic antérieur et de l'impression clinique, était de 22 p. 100. La recherche systématique des antécédents d'hypomanie à l'aide d'un entretien semi-structuré basé sur les critères du DSM-IV et une passation de la *check-list* d'hypomanie de J. Angst [3] permet de réévaluer le pourcentage de patients bipolaires de type II à 40 p. 100 [1]. On entrevoit dans cette étude l'une des raisons potentielles du sous-diagnostic ou du retard au diagnostic des troubles bipolaires de type II : en pratique courante, la recherche systématique des hypomanies semble l'exception plutôt que la règle. Dans cette même étude, 41 p. 100 des patients ont attendu plus de 10 ans avant de recevoir un diagnostic de bipolarité, 30 p. 100 ont dû consulter au moins quatre médecins avant un diagnostic correct. Les diagnostics portés antérieurement étaient dans 59 p. 100 des cas un trouble de la personnalité (notamment antisociale et *borderline*), un trouble anxieux pour 41 p. 100 des patients et d'autres diagnostics pour 31 p. 100 des patients (essentiellement dépression névrotique ou réactionnelle).

Notons enfin que le taux de non-reconnaissance du trouble bipolaire semble encore plus élevé chez les adolescents. Ainsi, sur les 49 sujets âgés de 12 à 17 ans et adressés en hospitalisation pour le traitement d'un épisode dépressif majeur, 55 p. 100 remplissent-ils les critères du trouble bipolaire selon le DSM-IV avec un ratio type I/type II proche de 1 [9].

DIFFÉRENTES DÉFINITIONS DE LA PÉRIODE SANS TRAITEMENT

Plusieurs définitions de cette durée sans traitement ont été proposées. L'âge de référence peut être celui des premiers symptômes ou du premier épisode caractérisé. L'âge de fin de cette période peut être celui du premier contact avec la psychiatrie, du premier traitement psychotrope, de la première hospitalisation, du diagnostic de trouble bipolaire ou encore de la date de la mise en place du premier traitement thymorégulateur. Les études sont extrêmement hétérogènes selon les définitions utilisées, mais il se dégage cependant une séquence temporelle. La médiane du délai entre le premier épisode caractérisé et le premier contact psychiatrique est de 2 à 4 ans [18, 19]. Le délai entre le premier contact psychiatrique et le premier traitement thymorégulateur oscille entre 7 et 9 ans [5, 4]. Si l'on ne considère que ces deux définitions, la durée de la période sans traitement est plus souvent liée à un retard diagnostique qu'à un mauvais accès aux soins. Le retard au diagnostic et à la mise en place du traitement peut être abordé sous plusieurs angles : le retard à l'accès aux soins et le retard au diagnostic.

FACTEURS ASSOCIÉS AU RETARD DANS LA DÉMARCHE DE SOINS

Les facteurs associés au retard à la démarche de soins non spécifiques aux troubles bipolaires (comme le genre, l'âge, l'ethnie, le niveau d'études, le niveau socio-économique, le lieu de résidence, le niveau de revenus) ne seront pas décrits dans ce chapitre. L'accès aux soins est une question préoccupante dans les troubles bipolaires puisque les enquêtes épidémiologiques estiment à 40 p. 100 la proportion des patients bipolaires qui n'ont jamais eu accès aux soins. Les enquêtes NMDA indiquent que le recours aux soins est majoritairement tardif pour les patients atteints de troubles bipolaires. Environ un tiers des patients seulement ont recherché une aide médicale dans l'année qui a suivi le début de leurs symptômes (30 p. 100 en 1992 et 36 p. 100 en 2000). Le pourcentage de sujets ayant attendu plus de 10 ans avant de recourir à des soins est très élevé (36 p. 100 en 1992 et 31 p. 100 en 2000). En 1992, parmi les patients ayant présenté des symptômes précocement (avant l'âge de 20 ans), plus de 80 p. 100 ont attendu plus de 10 ans avant

de solliciter une aide médicale [16, 17]. Ces données sur le retard de demande d'aide médicale sont confirmées par une enquête épidémiologique en population générale hollandaise où il apparaît que 43 p. 100 des 136 patients bipolaires n'étaient pas diagnostiqués car ils n'avaient jamais consulté en psychiatrie [25]. Ainsi 27 p. 100 des sujets rapportent-ils le besoin ressenti de l'aide d'un professionnel dans les 12 mois qui précèdent l'évaluation, sans pour autant avoir entrepris de démarche active. Les raisons invoquées sont la volonté de résoudre les problèmes par soi-même (64 p. 100), la croyance que les problèmes disparaîtraient spontanément (49 p. 100), le manque de confiance dans les soins qui seraient prodigués (47 p. 100) et enfin la croyance que personne ne pourra les aider (43 p. 100) [12]. Le faible *insight* des patients lors des épisodes thymiques contribuerait également à ce retard dans la démarche de soins [12]. Cependant, le retard au diagnostic dans les troubles bipolaires est loin d'être exclusivement expliqué par le retard à la démarche de soins initiée par les patients ou leur entourage.

LIEN ENTRE FACTEURS CLINIQUES ET RETARD AU DIAGNOSTIC ET/OU À LA MISE EN PLACE DU TRAITEMENT THY MORÉGULATEUR

Le polymorphisme clinique du trouble bipolaire est en lui-même une source de retard diagnostique. Plusieurs facteurs y contribuent comme un âge de début précoce [14, 24], une polarité initiale ou prédominante de type dépressif [2,7], le sous-type II [6], la présence de caractéristiques psychotiques durant les épisodes thymiques [15], la mixité des épisodes thymiques [15], les co-morbidités (troubles anxieux, conduites addictives), la présence de cycles rapides [18], les conduites suicidaires [2]. Il est cliniquement évident que l'ensemble des aspects cliniques des troubles bipolaires peut induire des errances diagnostiques. Un premier épisode thymique survenant à l'adolescence, et marqué par l'importance des caractéristiques psychotiques, peut orienter à tort vers un diagnostic de schizophrénie. Un trouble bipolaire à polarité dépressive peut, en l'absence de recherche d'hypomanie, conduire à un diagnostic de trouble unipolaire. Les co-morbidités peuvent s'exprimer au premier plan et ne pas conduire à rechercher un trouble bipolaire sous-jacent. Enfin, des expressions cliniques

marquées par la réactivité ou la labilité de l'humeur (formes mixtes, cycles rapides, épisodes dysphoriques) peuvent orienter le diagnostic vers un trouble de la personnalité (*borderline* notamment).

RÉSULTATS D'UNE ÉTUDE FRANÇAISE

La littérature incluait jusqu'alors des données issues de pays européens dans lesquels le système de soins est très différent de celui dont nous disposons en France. En effet, le système français, fondé sur le découpage géographique en secteurs, a été créé pour faciliter l'accès aux soins et favoriser le repérage et la prise en charge rapide des troubles mentaux. Nous avons étudié une population de 501 patients adultes atteints de troubles bipolaires de types I et II selon les critères du DSM-IV. Ces sujets sont normothymiques lors de l'évaluation et à distance de leur dernier épisode thymique caractérisé. L'évaluation à l'aide de la DIGS (*diagnostic interview for genetic studies*) [20, 21] a permis de recueillir les variables cliniques permettant de caractériser les troubles bipolaires sur la vie entière en termes de mode de début (âge et polarité du premier épisode), de cours évolutif, de co-morbidités et de séquences de traitement.

Nous avons rétrospectivement évalué la durée de la période non traitée en la définissant comme le délai s'écoulant entre un premier épisode de la maladie (quelle que soit sa polarité) et l'instauration d'un traitement régulateur de l'humeur (incluant les sels de lithium, les anticonvulsivants et tout antipsychotique atypique utilisé comme traitement de maintenance) [21].

La séquence des différents événements rapportés est la suivante :

- âge moyen du premier épisode thymique : $25,3 \pm 10,4$;
- âge moyen du premier traitement non thymorégulateur : $28,6 \pm 10,6$;
- âge moyen de la première tentative de suicide : $29,2 \pm 12,6$;
- âge moyen de la première hospitalisation : $30,5 \pm 13,2$;
- âge moyen du premier traitement régulateur de l'humeur : $34,9 \pm 12,1$.

Il s'écoule donc en moyenne $9,6 \pm 9,7$ ans entre le début de la maladie et l'instauration d'un traitement thymorégulateur. La médiane de la durée non traitée est de 6 ans. Cette séquence comprend en moyenne 3 ans avant une première prescription médicamenteuse, puis

6 ans supplémentaires environ avant la prescription d'un traitement régulateur de l'humeur.

Cette durée de la période sans traitement est plus importante chez les femmes que chez les hommes ($10,5 \pm 10,3$ versus $8,3 \pm 8,7$ ans) et pour le type II que pour le type I ($13,5 \pm 11,3$ versus $8,8 \pm 9,2$ ans). Au total, un traitement thymorégulateur est instauré en moyenne après $14,1 \pm 11,9$ ans pour les femmes bipolaires de type II comparativement à $7,8 \pm 8,5$ ans pour les hommes bipolaires de type I.

Le mode de début influence la durée de la maladie sans traitement : l'âge de début précoce et la polarité dépressive du premier épisode s'accompagne d'une durée non traitée plus longue. De même, l'existence d'épisode mixtes, de cycles rapides, de conduites suicidaires, d'hypomanie induite par des antidépresseurs allonge le délai de mise en place d'un traitement thymorégulateur [11], ce qui témoigne d'une évolution plus complexe de la maladie [22].

CONCLUSION

Les troubles bipolaires constituent une maladie psychiatrique grave, chronique et invalidante. Au vu de ces données, nous pouvons considérer qu'une part importante du pronostic de cette pathologie est liée au retard d'initiation du traitement qui est proche de 10 ans. Réduire la stigmatisation liée aux troubles mentaux [23] et favoriser l'accès précoce aux soins sont les deux premiers objectifs à atteindre pour réduire la période sans traitement dans les troubles bipolaires. Augmenter la reconnaissance des formes à début précoce et des formes débutant par un épisode dépressif majeur, favoriser la recherche systématique d'indices de bipolarité [13] sont également des enjeux majeurs d'information et de formation auprès, non seulement des médecins généralistes, mais de l'ensemble des professionnels de la santé mentale. La recherche des antécédents d'hypomanie [8] est également une démarche qui devrait être systématique. Enfin, on ne peut que recommander aux prescripteurs d'accéder aux *guidelines* internationaux et aux recommandations d'experts dans la prise en charge des troubles bipolaires.

RÉFÉRENCES

- ALLILAIRE JF, HANTOUCHE EG, SECHTER D et al. [Frequency and clinical aspects of bipolar II disorder in a French multicenter study : EPIDEP.] *Encéphale*, 2001, 27 : 149-158.
- ALTAMURA AC, DELL'OSSO B, BERLIN HA et al. Duration of untreated illness and suicide in bipolar disorder : a naturalistic study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2010, 260 : 385-391.
- ANGST J, ADOLFSSON R, BENAZZI F et al. The HCL-32 : towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *J Affect Disord*, 2005, 88 : 217-233.
- BAETHGE C, SMOLKA MN, GRUSCHKA P et al. Does prophylaxis-delay in bipolar disorder influence outcome ? Results from a long-term study of 147 patients. *Acta Psychiatr Scand*, 2003, 107 : 260-267.
- BALDESSARINI RJ, TONDO L, HENNEN J. Treatment delays in bipolar disorders. *Am J Psychiatry*, 1999, 156 : 811-812.
- BALDESSARINI RJ, TONDO L, HENNEN J. Treatment-latency and previous episodes : relationships to pretreatment morbidity and response to maintenance treatment in bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord*, 2003, 5 : 169-179.
- BALDESSARINI RJ, UNDURRAGA J, VAZQUEZ GH et al. Predominant recurrence polarity among 928 adult international bipolar I disorder patients. *Acta Psychiatr Scand*, 2012, 125 : 293-302.
- BENAZZI F. A prediction rule for diagnosing hypomania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009, 33 : 317-322.
- DILSAVER SC, AKISKAL HS. High rate of unrecognized bipolar mixed states among destitute Hispanic adolescents referred for "major depressive disorder". *J Affect Disord*, 2005, 84 : 179-186.
- DRANCOURT N. Durée de la période non traitée dans le trouble bipolaire : étude clinique et pronostique. Thèse de doctorat en Médecine, Paris VI, 2009.
- DRANCOURT N, ETAIN B, LAJNEF M et al. Duration of untreated bipolar disorder : missed opportunities on the long road to optimal treatment. *Acta Psychiatr Scand*, 2013, 127 : 136-144.
- GHAEMI SN, BOIMAN E, GOODWIN FK. Insight and outcome in bipolar, unipolar, and anxiety disorders. *Compr Psychiatry*, 2000, 41 : 167-171.
- GHAEMI SN, KO JY, GOODWIN FK. "Cade's disease" and beyond : misdiagnosis, antidepressant use, and a proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry*, 2002, 47 : 125-134.
- GOLDBERG JF, ERNST CL. Features associated with the delayed initiation of mood stabilizers at illness onset in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 2002, 63 : 985-991.
- HANTOUCHE E, AZORIN JM, CHÂTENET-DUCHÊNE L. Caractérisation de la manie dans la cohorte nationale de 1090 patients de l'étude "EPIMAN-II-Mille" : fréquence des sous-types cliniques, début et errances diagnostiques. *Ann Méd Psychol*, 2003, 161 : 359-366.
- HIRSCHFELD RM, LEWIS L, VORNIK LA. Perceptions and impact of bipolar disorder : how far have we really come ? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 2003, 64 : 161-174.
- LISH JD, DIME-MEANAN S, WHYBROW PC et al. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord*, 1994, 31 : 281-294.

18. MANTERE O, SUOMINEN K, ARVILOMMI P et al. Clinical predictors of unrecognized bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord*, 2008, 10 : 238-244.
19. MANTERE O, SUOMINEN K, LEPPAMAKI S et al. The clinical characteristics of DSM-IV bipolar I and II disorders : baseline findings from the Jorvi Bipolar Study (JoBS). *Bipolar Disord*, 2004, 6 : 395-405.
20. NURNBERGER JI, JR, BLEHAR MC, KAUFMANN CA et al. Diagnostic interview for genetic studies : rationale, unique features, and training. *Arch Gen Psychiatry*, 1994, 51 : 849-859.
21. PREISIG M, FENTON BT, MATTHEY ML et al. Diagnostic interview for genetic studies (DIGS) : inter-rater and test-retest reliability of the French version. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosc*, 1999, 249 : 174-179.
22. SAMALIN L, GUILLAUME S, AUCLAIR C, LLORCA PM. Adherence to guidelines by French psychiatrists in their real world of clinical practice. *J Nerv Ment Dis*, 2011, 199 : 239-243.
23. SCHOMERUS G, ANGERMEYER MC. Stigma and its impact on help-seeking for mental disorders : what do we know ? *Epidemiol Psychiatr Soc*, 2008, 17 : 31-37.
24. SUOMINEN K, MANTERE O, VALTONEN H et al. Early age at onset of bipolar disorder is associated with more severe clinical features but delayed treatment seeking. *Bipolar Disord*, 2007, 9 : 698-705.
25. TEN HAVE M, VOLLEBERGH W, BIJL R, NOLEN WA. Bipolar disorder in the general population in The Netherlands (prevalence, consequences and care utilisation) : results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *J Affect Disord*, 2002, 68 : 203-213.
26. VIGUERA AC, BALDESSARINI RJ, TONDO L. Response to lithium maintenance treatment in bipolar disorders : comparison of women and men. *Bipolar Disord*, 2001, 3 : 245-252.

MODÈLE DU STAGING (OU STADES ÉVOLUTIFS) APPLIQUÉ AUX TROUBLES BIPOLAIRES

.....

J. Scott et C. Henry

Un traitement approprié repose avant tout sur un diagnostic précis et ce, tant pour les pathologies somatiques que psychiatriques. Le développement de critères diagnostiques opérationnels des troubles mentaux a participé à améliorer de manière significative la fiabilité des diagnostics. L'une des fonctions essentielles du diagnostic est de guider le choix du traitement le plus adéquat pour un individu à un temps donné de l'évolution de sa pathologie. Il permet également de prédire l'évolution et le pronostic. La façon dont ces objectifs sont remplis détermine la validation du processus diagnostique. Malheureusement, les catégories diagnostiques actuelles des troubles psychiatriques ne remplissent pas forcément l'ensemble de ces objectifs. Ceci est en partie dû au fait que les critères diagnostiques utilisés dans les systèmes de classifications actuelles telles que le DSM et la CIM sont principalement développés à partir d'observations de patients adultes, d'âge moyen et ayant déjà une pathologie chronique [18]. Ces patients ont habituellement des symptômes relativement stables ou qui suivent des profils évolutifs prévisibles et/ou sont déjà pris en charge par des services spécialisés de psychiatrie. Ainsi, employés dans ce contexte, les critères diagnostiques des classifications actuelles s'avèrent tout à fait adaptés, mais atteignent-ils leurs limites pour les patients en début de maladie qui présentent généralement des symptômes moins stables ou des syndromes moins bien définis [13, 14, 18, 19]. De plus, les caractéristiques cliniques précoces d'une pathologie sont parfois proches de ceux d'autres troubles sévères et/ou les symptômes ne sont pas forcément ceux qui se développent ultérieurement au cours de la pathologie [14, 15]. Cela a pour principales conséquences que

des sujets jeunes peuvent se voir attribuer au cours du temps divers diagnostics donnant l'impression que les patients sont atteints de troubles co-morbides (troubles anxieux non spécifiés, déficit de l'attention avec hyperactivité, dépression non spécifiée avec cyclothymie ou trouble bipolaire non spécifié) alors qu'en fait ce sont les prémices d'un trouble bipolaire. Ainsi plusieurs études prospectives montrent-elles que les troubles bipolaires débutent par des antécédents non spécifiques dans l'enfance (telles que de l'anxiété et des problèmes de sommeil) et que ces symptômes progressent vers des perturbations de l'humeur plus spécifiques à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte [7].

Afin de pouvoir, à terme, dépasser ces problèmes et proposer de nouvelles voies de recherche en psychiatrie, plusieurs groupes de scientifiques se sont penchés sur les modèles utilisés dans d'autres disciplines médicales [13, 14, 18]. Il s'avère que, en cancérologie et dans de nombreuses pathologies somatiques telles que le diabète, les maladies coronariennes, la maladie de Parkinson ou encore la polyarthrite rhumatoïde, les modèles cliniques du *staging* (ou stades évolutifs) sont utilisés non seulement pour favoriser la détection précoce des troubles, mais également pour améliorer la prise en charge au long cours [9]. Selon J. Gonella et al., le modèle de *staging* définit des repères cliniques de l'évolution de la pathologie, qui reflètent la sévérité de la maladie en termes de risque de déficit chronique ou de décès et qui sont des prédicteurs de pronostic ou des indicateurs de réponse au traitement. Ainsi le modèle de *staging* permet-il de situer un individu sur un continuum d'évolution de la pathologie allant de sujets à risque,

en passant par le début de la maladie jusqu'aux évolutions les plus défavorables [15]. Ce modèle facilite la prédiction de l'extension ou de la progression de la pathologie et va ainsi au-delà des diagnostics catégoriels qui ne tiennent compte ni de l'âge de début, ni de la progression de la pathologie.

Concernant les pathologies psychiatriques, ce modèle met l'accent sur la nécessité de développer des stratégies de prévention chez les sujets à très haut risque de développer des troubles psychotiques [8, 14, 15] et veut par là-même se défocaliser des pathologies avérées. Il nécessite de mieux évaluer les besoins en termes de stratégies de prise en charge pour les phases précoces des troubles. Il vise à favoriser les interventions précoces et à développer la recherche de biomarqueurs des différents stades évolutifs de la maladie.

MODÈLES DU STAGING EN MÉDECINE

Pour comprendre l'intérêt du *staging*, il est utile d'appréhender ce modèle par le biais de pathologies somatiques telles que les cardiopathies ischémiques. Les individus à risque de développer une pathologie coronarienne (*stage 0* ou phase de latence) peuvent être identifiés par la présence de facteurs de risque connus tels que le fait d'être fumeur, d'avoir des taux lipidiques plasmatiques élevés ou des antécédents familiaux de pathologies cardiovasculaires (Tableau 23-I). Même à ce stade présymptomatique, des interventions telles qu'une prise en charge diététique, l'activité physique ou des interventions visant à réduire la consommation de cigarettes et d'alcool peuvent diminuer le risque de progression de la pathologie. Chez certains individus, ces interventions sur le mode de vie peuvent être complétées par des traitements médicamenteux spécifiques tels que l'utilisation de statines

afin de réduire le taux plasmatique des lipides ou par la prescription d'un bêtabloquant.

De nouvelles interventions peuvent se justifier lorsqu'apparaît un début de pathologie mis en évidence par la surveillance spécifique (électrocardiogramme, échographie...) mise en place afin de prévenir la survenue d'un accident aigu. Des interventions plus agressives telles que la pose d'un *stent* peuvent prévenir l'évolution défavorable de la maladie et réduire le taux de mortalité.

Dans le modèle du *staging*, les interventions correspondent à chaque phase évolutive de la pathologie dans le but de réduire la progression vers des formes plus sévères et une mort prématurée (Tableau 23-I). Ainsi toutes les interventions ont-elles pour double objectif de traiter l'épisode actuel et de prévenir la progression de la maladie. Il existe une volonté affichée de mobiliser les cliniciens et les systèmes de soins davantage autour des sujets à risque ou en début de maladie. Selon ce concept, le système est en faillite dès lors que la pathologie atteint des phases de chronicité ou de morbidité importante. Malheureusement, le modèle de soins actuel concentre l'essentiel de ses ressources autour des phases avancées de la pathologie.

Toutefois, le modèle du *staging* ne consiste pas juste à utiliser plus précocement les traitements utilisés dans les phases chroniques. Les interventions précoces sont habituellement plus simples, généralement focalisées sur les facteurs de risque et peu génératrices d'effets secondaires. Elles ont donc un ratio bénéfiques/risques important. Si plus d'individus à risque (ou de patients dans les phases précoces de la maladie) sont détectés et traités correctement, le modèle doit participer à diminuer la proportion de phases évoluées de la pathologie nécessitant des traitements plus complexes, plus onéreux, voire palliatifs.

En résumé, le modèle du *staging* en médecine représente une amélioration substantielle par rapport aux

TABLEAU 23-I. – Approches des maladies cardiovasculaires.

	<i>Facteur de risque</i>	<i>Minimisation des risques</i>
<i>Stage 0</i> (stage de latence ou risque)	Antécédents familiaux (évaluation clinique et biologique)	Régime et exercice physique
<i>Stage 1</i>	Obésité, tabagisme, hypercholestérolémie	Régime et exercice physique Statines
<i>Stage 2</i>	Hypertension artérielle	Antihypertenseurs
<i>Stage 3</i>	« Angine de poitrine »	Médicaments « anti-angineux »
<i>Stage 4</i> (tardif ou final)	Insuffisance cardiaque	Chirurgie pour insérer des <i>stents</i> cardiaques

approches basées essentiellement sur le diagnostic des maladies déclarées. Ce modèle permet de guider les thérapeutiques en fonction de l'évolution de la pathologie. Le temps d'intervention de chaque traitement spécifique est déterminant dans le modèle qui stimule le développement de nouvelles interventions appropriées pour chaque phase évolutive de la pathologie. Le but est de réduire la progression du trouble conduisant à un mauvais pronostic et un fonctionnement altéré.

MODÈLE DU STAGING ET PATHOLOGIES PSYCHIATRIQUES

Ce modèle a été appliqué aux pathologies neuropsychiatriques telles que les maladies d'Alzheimer et de Parkinson [8, 14, 15]. Cependant de manière évidente, lorsque le pronostic est péjoratif, le modèle du *staging* est peu utile. En revanche, il paraît tout à fait adapté aux troubles psychiatriques dont la plupart ont un âge de début précoce et évoluent avec le temps en fonction de différentes variables (sociologiques et neurobiologiques).

Ainsi le modèle du *staging* peut-il aider les cliniciens à reconsidérer leur approche et à développer des interventions adaptées aux phases très précoces, voire sub-syndromiques des maladies.

En psychiatrie, l'identification de sujets à risque (phase 0 de la maladie) est entravée par le manque de facteurs de risque connus, d'endophénotypes robustes ou de biomarqueurs [13]. L'utilisation du *staging* a été limitée initialement à la recherche de symptômes précoces des troubles psychotiques chez des sujets demandeurs de soins [6]. Il est important de souligner que les études montrent que, parmi les sujets jeunes nécessitant des soins pour des symptômes cliniques aspécifiques et s'accompagnant d'un fonctionnement altéré, seul un sous-groupe de sujets développeront ultérieurement une pathologie psychotique avérée. En effet, les sujets qui présenteront la phase 2, correspondant au stade du diagnostic avéré, ou des phases plus évoluées sont très minoritaires [10, 14, 18, 19]. Comme en médecine somatique, il est important de souligner que l'approche selon le modèle de *staging* ne conduit pas automatiquement à la prescription de traitements pharmacologiques. Ces produits ont été développés pour des pathologies caractérisées et ne sont pas forcément appropriés pour les syndromes indifférenciés présentés par les adolescents. Afin que le modèle du *staging* remplisse parfaitement son rôle, il est important de définir le but des traitements dans les phases précoces des maladies psychiatriques : à savoir les phases 0, 1a et 1b.

Une autre étape pour développer le *staging* dans les troubles psychotiques est de définir des sujets à très haut risque [22]. Des travaux de recherche suggèrent qu'il existe trois sous-types de sujets à très haut risque, définis par la présence d'une gamme de symptômes ou de traits correspondant à des facteurs de vulnérabilité pour les troubles psychotiques. Parmi ceux-ci, nous pouvons citer la présence de symptômes psychotiques atténués, la présence intermittente de symptômes psychotiques ou une détérioration de fonctionnement chez un sujet issu d'une famille ayant des antécédents de psychose ou encore la présence d'une personnalité schizotypique. Plusieurs décennies de recherche ont montré qu'environ 20 à 30 p. 100 des sujets à très haut risque évoluent vers le stade 2 de la maladie, à savoir une pathologie psychotique ou une schizophrénie avérée, et ce, au bout de 18 mois en moyenne [22]. Des revues de la littérature d'essais cliniques randomisés ont montré que ce taux de conversion pouvait être réduit à 10 à 15 p. 100 en utilisant des traitements tels que la thérapie cognitivo-comportementale ou des régimes enrichis en acides gras de type oméga 3 [14].

Ce modèle est également pertinent pour une meilleure compréhension des liens entre phénotypes cliniques et la physiopathologie, en intégrant des phases précoces de la pathologie, et ce, en termes de neuro-imagerie, d'évaluation cognitive et de divers paramètres biologiques. À titre d'exemple, des études d'imagerie fonctionnelle ont montré que les structures cérébrales les plus fréquemment associées à la schizophrénie (les ventricules latéraux) sont moins affectés dans la phase 2 que dans la phase 4 et que ces structures sont indemnes dans la phase 1b. Au contraire, une autre étude a montré que le volume de la substance blanche dans le lobe supérieur droit était déjà altéré au cours de la phase 1b en comparaison avec des sujets contrôles et que ces modifications s'étendaient au cours de la phase 2 [16].

MODÈLE DU STAGING APPLIQUÉ AUX TROUBLES BIPOLAIRES

La diversité des présentations cliniques des phases prodromales rend complexe l'application du *staging* aux troubles bipolaires [18, 19]. En effet, des épisodes dépressifs peuvent survenir dans la phase précoce des troubles bipolaires mais sont classés en phase 2 ou 3 chez les sujets ayant des troubles dépressifs récurrents sévères. Ainsi certains auteurs préconisent-ils le développement d'un modèle spécifique pour les troubles

bipolaires [4, 12] alors que d'autres prônent le développement d'un modèle unique pour les troubles affectifs et psychotiques du fait de la grande similitude des symptômes survenant au cours des phases très précoces [10, 15]. Même si ce débat n'est pas clos, il est évident que le modèle de *staging* permettra de faciliter la recherche des éléments communs tels que les facteurs de vulnérabilité familiale et génétiques, les facteurs de risque survenant dans l'enfance, les facteurs environnementaux (expériences traumatiques, usage de toxiques), les troubles neuropsychologiques, les modifications de certaines structures cérébrales ainsi que les réponses similaires aux traitements, tant pharmacologiques que psychologiques [3].

Le tableau 23-II présente un modèle de *staging* pour les troubles bipolaires. Le premier stade, dit

TABLEAU 23-II. – Modèle de *staging* pour les troubles psychotiques et les troubles de l'humeur.

Stades	Définition
0	Augmentation du risque de troubles de l'humeur ou de troubles psychotiques Pas de symptômes actuels
1a	Symptômes faibles ou non spécifiques de troubles de l'humeur ou psychotiques (incluant des déficits neurocognitifs subtils détectés au cours d'une évaluation systématique) Léger changement au niveau du fonctionnement ou léger déclin
1b	Sujet à très haut risque : symptômes modérés avec des modifications neurocognitives et /ou déclin fonctionnel (score à l'EGF < 70) (par exemple, un sujet à risque de présenter un trouble bipolaire : sujet ayant présenté un premier épisode dépressif associé à des éléments maniaques ne remplissant pas les critères d'un épisode complet)
2	Premier épisode psychotique ou sévère de l'humeur Tableau complet du trouble avec des symptômes sévères à modérés, des déficits cognitifs et un déclin fonctionnel (EGF entre 30 à 50)
3a	Rémission incomplète après un premier épisode traité
3b	Récurrences ou rechutes du trouble psychotique ou thymique Stabilisation avec un traitement, avec un niveau de fonctionnement évalué entre 30 et 50 à l'EGF, ou présence de symptômes résiduels ou des troubles cognitifs montrant un non-retour au fonctionnement initial
3c	multiples rechutes accompagnées de signes objectifs d'une aggravation de la maladie et de son impact
4	Pathologie sévère, persistante, ayant des symptômes, des déficits cognitifs et une invalidité constants

EGF : échelle globale de fonctionnement.

latent ou préclinique, se définit par une vulnérabilité accrue (par exemple, sujets ayant des antécédents familiaux de trouble bipolaire). La phase asymptotique (stade 0) peut être suivie par le développement de symptômes non spécifiques (étape 1a) et/ou progresser vers l'étape 1b qui comprend des phénomènes cliniques insuffisants (ou infraliminaires) pour remplir les critères diagnostiques classiques. Ce stade est supposé inclure certains symptômes (ou une partie des syndromes) tels qu'ils sont définis par les critères diagnostiques (par exemple, hypomanies brèves ou récurrentes, instabilité de l'humeur, déficit de l'attention, perturbations des cycles veille-sommeil, variations du niveau d'activité ou de l'énergie). A. Bechdolf et al. [2] et J. Scott et al. [20] ont proposé, pour les troubles bipolaires, des critères de risque superposables à ceux utilisés pour les sujets à haut risque pour les troubles psychotiques, à savoir : des symptômes maniaques infraliminaires, une cyclothymie avec des antécédents de dépression, et/ou une dépression avec des antécédents familiaux de trouble bipolaire. Sur 18 mois, l'évolution vers un trouble bipolaire était 22 à 25 p. 100 chez les individus appartenant à l'un de ces trois sous-groupes à risque par rapport à un taux de passage de seulement 0,7 p. 100 chez les personnes qui ne répondaient à aucun de ces critères.

Toutes les données actuelles sont issues d'études dont certaines sont rétrospectives et d'autres prospectives mais qui n'ont pas été collectées à l'origine spécifiquement pour tester ces hypothèses de sujets à risque. Des recherches prospectives longitudinales sont donc nécessaires pour confirmer ou infirmer ces résultats.

Notre connaissance et notre compréhension du stade 2 correspondant aux critères diagnostiques de trouble bipolaire sont bien plus grandes que les étapes antérieures. Il représente le premier stade remplissant les critères complets pour le trouble (par exemple une manie), et un point critique entre les sujets à risque ou les prodromes et l'état avéré de la maladie et reconnu en tant que tel dans les classifications diagnostiques. Dès ce stade, il y a un risque important que la maladie s'installe, devienne récurrente ou évolue avec davantage de co-morbidités.

Enfin, les étapes 3 et 4 représentent la progression de la maladie vers un pronostic défavorable, avec des symptômes réfractaires aux traitements, un fonctionnement sévèrement altéré et des taux élevés de co-morbidités somatiques. Cela représente une phase évoluée de la maladie qui est généralement traitée dans des services spécialisés.

L'application du modèle du *staging* aux troubles bipolaires suppose qu'il existe des traitements appropriés aux différents stades évolutifs. Il est donc nécessaire de choisir le moment optimal pour intervenir spécifiquement à chaque stade de la maladie. Les bénéfices et risques de telles interventions devront être évalués.

Ainsi ce modèle peut-il orienter les cliniciens vers certaines thérapeutiques à des moments particuliers de l'évolution de la pathologie. À titre d'exemple, des études ont montré une meilleure réponse à la thérapie cognitivo-comportementale et à la psychoéducation chez les patients à un stade précoce de la maladie par rapport à ceux ayant une pathologie plus évoluée [17, 21].

Le modèle du *staging* pourrait également contribuer à affiner les recommandations pour les traitements. Par exemple, à la question : « Quel est le traitement le plus adéquat pour les jeunes adultes présentant un épisode dépressif caractérisé ? », les recommandations actuelles suggèrent un antidépresseur de type ISRS. Cependant, dans un modèle de *staging*, un trouble de l'humeur d'apparition précoce (surtout s'il est accompagné d'un autre facteur de risque) est l'un des meilleurs facteurs prédictifs de bipolarité. Les critères diagnostiques actuels ne tiennent pas compte de ces facteurs de risque (apparition précoce ou présence d'antécédents familiaux de trouble bipolaire). Le modèle de *staging* pourrait inciter les cliniciens à penser les traitements au-delà de l'épisode aigu et d'intégrer la nécessité de prévenir la progression de la maladie. Ainsi, d'autres médicaments ou des psychothérapies peuvent s'avérer plus appropriés en première intention (car moins susceptibles de précipiter des symptômes hypomaniaques ou maniaques).

Pour la recherche, un autre intérêt majeur du *staging* est de comprendre la trajectoire développementale des troubles bipolaires et de pouvoir distinguer les biomarqueurs (ou endophénotypes) communs et spécifiques aux troubles graves de l'humeur et aux troubles psychotiques.

Cette démarche est encore balbutiante, mais des études récentes illustrent comment des suivis de cohortes de sujets à risque peuvent aboutir à des conclusions différentes de celles issues d'études cas-témoins. A. Bechdolf et al. [2] ont montré que, bien que la comparaison des sujets sains à des patients avérés montre une augmentation du volume de l'amygdale chez ces derniers, ce n'est pas le cas chez les sujets à risque. En effet, lorsqu'un groupe à risque est suivi de façon prospective, les sujets qui développent un trouble bipolaire ont au départ une amygdale de plus

petit volume que ceux qui restent au stade 1a/1b (c'est-à-dire qui ne franchissent pas le seuil du diagnostic). Ces études sont réalisées à petite échelle, mais elles suggèrent que, bien que l'amygdale soit susceptible d'être modifiée dans les troubles bipolaires, certaines conclusions établies à partir de sujets malades peuvent être la conséquence de la durée de la maladie, tandis que d'autres anomalies peuvent être des biomarqueurs du risque de survenue du trouble.

CONCLUSION

Le modèle du *staging* semble être une approche simple et pratique en médecine somatique. Son intérêt est d'autant plus évident pour les troubles pour lesquels la physiopathologie est connue. Dans de telles situations, les biomarqueurs qui prédisent l'apparition de la maladie chez les sujets à risque, les marqueurs de la progression de la maladie et/ou de réponse aux traitements peuvent être clairement identifiés.

Notre compréhension des mécanismes étiopathogéniques n'est pas aussi avancée en psychiatrie, mais un tel modèle peut réellement nous aider à améliorer la connaissance physiopathologique de l'évolution de la maladie et à ne pas réduire notre approche aux seules évaluations transversales des syndromes. Ce modèle permet d'intégrer les facteurs de risque et les antécédents personnels et familiaux au-delà des seuls symptômes propres de la pathologie.

Du point de vue thérapeutique, le modèle du *staging* peut favoriser le développement d'interventions précoces et améliorer l'évaluation des interventions plus génériques chez des jeunes adultes ayant des symptômes non différenciés mais pouvant conduire à un trouble psychiatrique sévère.

Si des traitements peu spécifiques s'avèrent efficaces pour prévenir des évolutions vers les troubles bipolaires ou psychotiques, cela suppose que dans les premiers stades, les signes communs entre les troubles (par exemple, stade 1b de la psychose et 1b du trouble bipolaire) peuvent peser plus lourds que les divergences qui entraîneront l'évolution vers les stades ultérieurs (stade 1b, par exemple par rapport aux stades 2 et 3 du trouble bipolaire). Au contraire, si ces approches non spécifiques très précoces ne parviennent pas à diminuer la constitution de la maladie avérée, cela plaide en faveur d'une physiopathologie distincte entre les troubles bipolaires et psychotiques ; ce qui impliquerait dans ce cas des prises en charge précoces différenciées chez les sujets à risque.

RÉFÉRENCES

1. BECHDOLF A, NELSON B, COTTON SM et al. A preliminary evaluation of the validity of at-risk criteria for bipolar disorders in help-seeking adolescents and young adults. *J Affect Disord*, 2010, *127* : 316-320.
2. BECHDOLF A, WOOD SJ, NELSON B et al. Amygdala and insula volumes prior to illness onset in bipolar disorder : a magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res*, 2012, *201* : 34-39.
3. BELLIVIER F, GEOFFREY P, SCOTT J et al. Biomarkers in bipolar disorder : specific or shared with schizophrenia ? *Front Biosci (Elite Ed)*, 2013, *5* : 845-863.
4. BERK M, CONUS P, LUCAS N et al. Setting the stage : from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2007, *9* : 671-678.
5. BERK M, KAPCZINSKI F, ANDREAZZA AC et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder : focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev*, 2011, *35* : 804-817.
6. CONUS P, MCGORRY PD. First-episode mania : a neglected priority for early intervention. *Aust NZ J Psychiatry*, 2002, *36* : 158-172.
7. DUFFY A. The early natural history of bipolar disorder : what have we learned from longitudinal high-risk research. *Can J Psychiatry*, 2010, *55* : 477-485.
8. FAVA G, KELLNER R. Staging : a neglected dimension in psychiatric classification. *Acta Psychiatr Scand*, 1993, *87* : 225-230.
9. GONELLA J, HORN BROOK M, LOUIS D. Staging of disease. A case-mix measurement. *JAMA*, 1984, *251* : 637-644.
10. HICKIE I, SCOTT E, HERMENS D et al. Applying clinical staging to young people who present for mental health care. *Early Interv Psychiatry*, 2013, *7* : 31-43.
11. INSEL T. Translating scientific opportunity into public health impact : a strategic plan for research on mental illness. *Arch Gen Psychiatry*, 2009, *66* : 128-133.
12. KAPCZINSKI F, DIAS VV, KAUER-SANT'ANNA M et al. The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009, *33* : 1366-1371.
13. KAUER M, BATTISTI R, LAGOPOULOS J et al. Neurophysiological biomarkers support bipolar-spectrum within psychosis cluster. *J Psychiatry Neurosc* ; 2012, *37* : 313-321.
14. LIU P, PARKER AG, HETRICK SE et al. An evidence map of interventions across premorbid, ultra-high risk and first episode phases of psychosis. *Schizophr Res*, 2010, *123* : 37-44.
15. MCGORRY PD. The recognition and optimal management of early psychosis : an evidence-based reform. *World Psychiatry*, 2002, *1* : 76-83.
16. MCGORRY PD, YUNG AR, PHILLIPS LJ et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry*, 2002, *59* : 921-928.
17. MCGORRY PD, HICKIE IB, YUNG AR et al. Clinical staging of psychiatric disorders : a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust NZ J Psychiatry*, 2006, *40* : 616-622.
18. PANTELIS C, YÜCEL M, BORA E et al. Neurobiological markers of illness onset in psychosis and schizophrenia : The search for a moving target. *Neuropsychol Rev*, 2009, *19* : 385-398.
19. REINARES M, COLOM F, ROSA AR et al. The impact of staging bipolar disorder on treatment outcome of family psychoeducation. *J Affect Disord*, 2010, *123* : 81-86.
20. SCOTT J, HICKIE I, MCGORRY P. Pre-emptive psychiatry : pipe dream or realistic outcome of clinical staging models. *Neuropsychiatry*, 2012 (sous presse).
21. SCOTT J, LEBOYER M, HICKIE I et al. Clinical staging in psychiatry : a cross-cutting model of diagnosis with heuristic and practical value. *Br J Psychiatry*, 2013, *202* : 243-245.
22. SCOTT J. Towards an understanding of 'at risk' syndromes in bipolar disorders. *Proceedings of the International Society of Affective Disorders Conference*. London, April 18-20th, 2012 : 82.
23. SCOTT J, PAYKEL E, MORRIS R et al. Cognitive-behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorders : randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 2006, *188* : 313-320.
24. YUNG AR, NELSON B, THOMPSON A, WOOD SJ. The psychosis threshold in ultra high risk (prodromal) research : is it valid ? *Schizophr Res*, 2010, *120* : 1-6.

STRESS ET ÉVÉNEMENTS DE VIE CHEZ LES PATIENTS BIPOLAIRES

.....

C. Gindre et J. Swendsen

Avant le début des années 1980, l'essentiel des recherches consacrées aux facteurs de risque du trouble bipolaire s'effectuait dans un contexte biomédical, tandis que les facteurs psychosociaux étaient étudiés dans l'objectif plus restreint de comprendre le bien-être ou l'insertion sociale des individus atteints de ce trouble. C'est pourquoi seule une minorité de chercheurs s'est intéressée à l'interaction entre facteurs biologiques et psychologiques, pourtant déterminante pour la sévérité des symptômes ou la fréquence des rechutes. Les investigations sur ce sujet se sont néanmoins multipliées au cours des deux dernières décennies et la littérature internationale fournit des informations relativement convergentes concernant le rôle des facteurs psychologiques, en particulier du stress, dans l'évolution ou le devenir de ce trouble.

Ce chapitre a pour objectif de faire la synthèse de nos connaissances actuelles à travers trois volets. Le premier concerne le rôle du stress dans le déclenchement des épisodes, puis pendant la phase de rémission. Le second s'intéresse aux facteurs psychologiques et neurobiologiques expliquant les différences interindividuelles de la réactivité au stress. Enfin, nous discutons des problèmes méthodologiques de la littérature actuelle dans l'objectif d'améliorer la recherche ultérieure dans ce domaine.

RÔLE DU STRESS DANS L'ÉVOLUTION DU TROUBLE BIPOLAIRE

Les événements de vie majeurs (décès d'un être cher, licenciement, divorce...) et les stress chroniques (problèmes financiers récurrents, maladie de longue durée...) font partie des facteurs de risque pour la

plupart des troubles mentaux [24]. Cependant, contrairement aux résultats des recherches sur certaines pathologies telles que la dépression majeure, le PTSD (*post-traumatic stress disorder*) ou d'autres syndromes pour lesquels le stress psychosocial peut jouer un rôle étiologique, celui-ci n'est pas reconnu comme étant directement impliqué dans l'origine du trouble bipolaire. Autrement dit, on ne pense pas que les événements de vie puissent provoquer l'expression de la maladie chez les sujets indemnes de toute autre vulnérabilité biologique ou génétique. Un bref rappel des facteurs génétiques du trouble bipolaire est donc utile pour comprendre le rôle du stress psychosocial.

Pendant les années 1980-1990, la majorité de nos connaissances sur la génétique du trouble bipolaire était basée sur trois des quatre paradigmes de recherche existant en épidémiologie génétique (les études familiales, gémellaires, et celles portant sur des individus adoptés). Ces études ont montré clairement que le trouble bipolaire fait partie des formes de troubles mentaux caractérisées par la plus forte composante génétique [3, 26]. Elles ont aussi encouragé les études d'association et les analyses de liaison (*linkage*), quatrième paradigme dont l'objectif est d'identifier les gènes et les marqueurs biologiques précis du trouble. Cependant, malgré l'intérêt manifeste de la communauté scientifique, l'application des méthodes de la génétique moléculaire s'est avérée complexe. Ces difficultés s'expliquent par les différences séparant le trouble bipolaire des maladies auxquelles on a appliqué la génétique moléculaire avec succès. En effet, on a établi un *linkage* pour les maladies rares dans la population, obéissant aux lois de l'hérédité mendélienne, et pouvant être diagnostiquées avec une spécificité et une exactitude extrêmes [29]. En revanche, par rapport aux maladies génétiques rares (comme la

chorée d'Huntington), le trouble bipolaire est caractérisé par une forte prévalence, une frontière floue entre sujets affectés et non affectés et il ne répond pas aux règles mendéliennes. Malgré les découvertes plus récentes de la recherche génétique [3], la compréhension reste limitée par la complexité étiologique de la maladie et par le rôle important des facteurs psychologiques et environnementaux qui peuvent expliquer la grande variabilité de son expression chez les personnes génétiquement vulnérable. Par exemple, la confirmation d'une prédisposition génétique (possible seulement pour les couples de jumeaux monozygotes dont l'un souffre déjà du trouble) donne une puissance prédictive de 40 p. 100 à 70 p. 100 pour l'expression du trouble mais peu d'informations sur le moment d'apparition des épisodes (Tableau 24-I, modèle A).

On comprend aisément que les recherches portant sur l'interaction entre les facteurs psychologiques ou environnementaux et les vulnérabilités innées fondamentales pour l'expression du trouble bipolaire soient devenues par la suite un sujet en pleine expansion. De toutes les variables psychosociales examinées au cours des vingt dernières années, ce sont les diverses formes de stress qui semblent jouer le rôle le plus systématique dans le déclenchement des épisodes maniaques et dépressifs [4]. Cependant, les premières investigations à ce sujet ont souvent donné des résultats discordants sur le rôle du stress, probablement en grande partie en raison de la façon de l'évaluer. Lorsque des résultats significatifs étaient constatés, l'utilisation des évaluations rétrospectives ne permettait de conclure qu'à une simple corrélation entre l'occurrence du stress et l'apparition ou la récurrence des épisodes. C'est pourquoi, parallèlement à la reconnaissance croissante du rôle du stress comme facteur de risque dans la dépression majeure, des études prospectives et des méthodes d'évaluation du stress plus sophistiquées se sont développées.

La stratégie la plus fréquente de ces investigations de « seconde génération » revenait à effectuer des bilans réguliers sur des patients bipolaires sous traitement pharmacologique approprié afin d'évaluer les changements relatifs à la symptomatologie, au respect du traitement et à l'occurrence du stress. En cas d'épisode dépressif ou maniaque, il s'agissait de vérifier les événements de vie précédant l'épisode (sur une période en général de 1 à 6 mois) et de les comparer à ceux antérieurs à une période contrôle, dépourvue d'épisodes. Plusieurs investigations utilisant cette approche ont intégré des informations médicales supplémentaires (comme la lithiémie), afin de s'assurer que des facteurs confondants ne soient pas à l'origine des épisodes (comme la possibilité que le stress soit lié à l'apparition de l'épisode de façon indirecte suite à une moins bonne observance du traitement). Les investigations longitudinales de ce type, dont l'étude importante d'A. Ellicott et al. [9], ont bien mis en évidence le rôle important joué par le stress en tant que facteur de risque dans le déclenchement d'épisodes bipolaires. Même si les études de ce type se sont souvent fondées sur des modèles d'interactions « simples », elles ont fait preuve d'une bien meilleure puissance prédictive en montrant que le stress augmente presque 5 fois le risque d'apparition des épisodes dans un délai de 3 mois (Tableau 24-I, modèle B). Ainsi le rôle du stress a-t-il non seulement été confirmé dans le déclenchement de la manie ou la dépression, mais aussi dans la phase de rémission. Une étude de S. Johnson et I. Miller [19] a montré que les individus venant de vivre un événement traumatisant avaient besoin de trois fois plus de temps pour retrouver l'euthymie que les autres patients, malgré une bonne observance du traitement. Au cours de la vie, de nombreux facteurs environnementaux (événements de vie stressants, mais aussi changements de routine, abus de substances,

TABLEAU 24-I. – Modèles explicatifs de l'expression et devenir du trouble bipolaire.

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

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

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

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

certaines médications) pourraient ainsi déclencher le début de la maladie ou la survenue de nouveaux épisodes. L'importance de reconnaître ces facteurs est désormais utilisée pour développer des stratégies afin de limiter leur impact [21].

Le stress étant régulièrement impliqué dans le déclenchement ou le rétablissement des épisodes, il semblait logique d'étudier le type de rechute le plus souvent associé au stress, et l'événement traumatique le plus susceptible d'agir sur l'évolution du trouble. Bien que la majorité des études citées plus haut aient confirmé que le stress déclenche fréquemment des épisodes maniaques et dépressifs, certaines recherches indiquent que les épisodes maniaques pourraient être plus particulièrement sensibles aux événements bouleversant les rythmes sociaux (*social rhythm disruption* [SRD]) [8, 14]. S. Malkoff-Schwartz et al. [23] ont ainsi démontré que les événements perturbant les routines sociales (en rapport avec les heures de repas, de sommeil et d'exercice physique) pourraient avoir un impact supérieur aux événements de vie plus graves. On soupçonne depuis longtemps que les perturbations des rythmes circadiens puissent être à l'origine des épisodes maniaques et dépressifs [13], mais S. Malkoff-Schwartz et al. [21] ont trouvé que ces événements n'étaient liés de façon significative qu'à la manie. Ces auteurs ont indiqué qu'un plus large éventail d'événements pourrait être lié à l'apparition des épisodes dépressifs, mais que l'influence de ces événements hétérogènes nécessiterait sûrement une plus longue période d'observation que celle indispensable pour observer le rôle des événements SRD dans le déclenchement de la manie. En revanche, d'autres recherches ont montré que les événements SRD prédisent de manière prospective la dépression, mais que leur rôle dans la prédiction des épisodes hypomaniaques est incertaine [30]. Comme le trouble bipolaire pourrait aussi être caractérisé par des dysrégulations des rythmes circadiens [10], le rôle indépendant des événements SRD reste à démontrer.

Certaines études ont indiqué que la perte précoce des parents, qu'elle soit due à un décès ou à une séparation permanente, joue un plus grand rôle dans l'expression du trouble bipolaire que d'autres types d'événements [2]. Il faut relever toutefois que les événements de cette dernière étude n'ont été examinés qu'en fonction de leur fréquence chez les patients bipolaires par rapport aux sujets contrôles. On ne sait pas si la perte des parents joue un rôle précis dans l'expression ou l'évolution du trouble ou si elle est simplement plus fréquente chez ces patients en raison de la nature familiale du trouble (par exemple,

les parents des patients ont plus de risques de souffrir eux-mêmes d'un trouble bipolaire et sont plus susceptibles de se suicider, de divorcer ou d'avoir un accident). Plus généralement, les événements précoces (abus, pertes...) pourraient favoriser le développement de difficultés adaptatives précoces, influencer la réactivité ultérieure aux événements et représenter un risque pour la survenue du trouble bipolaire chez les individus vulnérables [17]. De même, ils peuvent aussi avoir des conséquences neurodéveloppementales qui augmentent le risque d'expression du trouble [11]. Les recherches à venir devraient permettre de clarifier ces observations préliminaires et ainsi confirmer les types d'événements et leurs différents impacts dans le déclenchement de la manie ou de la dépression.

RÉACTIVITÉ INDIVIDUELLE AU STRESS

Si les données actuelles de la littérature permettent de conclure que le stress joue un rôle important dans l'expression du trouble bipolaire, il faut noter la grande variabilité observée dans le cadre de ces études en ce qui concerne la réactivité des patients au stress. Certains patients semblent résister à ses effets tandis que d'autres réagissent à sa moindre augmentation. Les facteurs explicatifs de ces différences individuelles sont essentiels pour mieux comprendre le rôle précis du stress et ils permettent de prédire avec plus d'exactitude les risques associés à certains groupes de patients. Ces facteurs ont été examinés sous deux angles théoriques majeurs : celui des neurosciences et celui de la psychologie clinique.

Dans la perspective biologique, la théorie de la variation individuelle au stress proposée par R. Post [25] a eu une forte influence sur notre compréhension. Selon lui, des événements extrêmement négatifs déclenchent les premiers épisodes et engendrent des modifications durables au niveau des neurotransmetteurs, des récepteurs et des neuropeptides à tel point que les épisodes maniaques ou dépressifs finissent par devenir autonomes. Le stress joue un rôle majeur dans le déclenchement des tout premiers épisodes mais ceux-ci suffisent bientôt à produire le phénomène déclenchant de *kindling* (comme on le constate à propos de certains troubles tels que l'épilepsie). Selon ce modèle, la variance observée en ce qui concerne la réactivité au stress semble s'expliquer par un effet de sensibilisation. Depuis la publication de R. Post, la littérature a vu l'élaboration de plusieurs aspects théoriques dans ce domaine tels que le rôle des

mécanismes des seconds messagers, de la régulation des gènes et des facteurs trophiques [19]. Cependant, de nombreux aspects des théories de la psychobiologie du stress ont provoqué de vifs débats et des désaccords au sein de la communauté neuroscientifique et, à l'heure actuelle, aucune théorie n'est confirmée pour diverses raisons. Par exemple, si la théorie de R. Post est largement citée dans la littérature internationale consacrée au trouble bipolaire, elle reste controversée en raison des observations cliniques infirmant une sensibilisation au stress [4]. Ces recherches ont montré que la réactivité au stress des patients bipolaires ne semble pas diminuer en fonction du stade de la maladie comme le laisse supposer l'hypothèse du *kindling*. On a même constaté, dans certaines études, que les patients ayant vécu le plus grand nombre d'épisodes étaient les plus susceptibles de vivre un épisode consécutif à un événement majeur [16].

L'approche psychologique de la réactivité au stress chez les patients bipolaires s'est enrichi des recherches sur les mêmes thèmes dans la dépression unipolaire. S'il est tout à fait normal que des expériences stressantes affectent chaque individu de façon négative, on constate également que certaines personnes sont particulièrement vulnérables en raison des traits de personnalité ou des caractéristiques cognitives exacerbant ou prolongeant les effets des événements les plus bénins. Certains chercheurs ont montré que des traits de la personnalité, tels que l'introversion ou l'obsessionnalité, influençaient l'effet des événements négatifs en rendant les patients plus ou moins vulnérables à des rechutes [29]. Bien que la nature exacte de cette influence mérite d'être étudiée plus en détail, il est possible que l'introversion limite l'accès aux relations sociales de soutien (qui diminuent les effets négatifs du stress), et que l'obsessionnalité conduise à une inquiétude excessive pouvant l'accentuer. En comparant des patients bipolaires avec ou sans trouble de la personnalité associé, d'autres auteurs ont montré que cette co-morbidité aggravait le pronostic et augmentait le nombre d'hospitalisations et de tentatives de suicide. Ces patients étaient plus vulnérables au stress avec de moins bons scores de fonctionnement global [6]. Ainsi la combinaison des informations sur l'occurrence du stress et sur la réactivité au stress (vulnérabilités liées à la personnalité) a-t-il une bonne puissance prédictive sur le devenir du trouble (Tableau 24-I, modèle C). L'analyse de la fonction discriminante a permis de montrer que cette association était prédictive d'une rechute chez 80 p. 100 des patients souffrant d'un trouble bipolaire. D'autres vulnérabilités pourraient aussi interagir avec le stress et conduire aux

rechutes dans cette population, comme l'hyperréactivité émotionnelle pendant les périodes intercritiques. Cette hypersensibilité pourrait conduire à des décompensations thymiques et serait liée à une dysrégulation émotionnelle, qui est un endophénotype probable de cette pathologie. Au-delà de la compréhension de la physiopathologie du trouble, ces éléments cliniques peuvent nous être utiles dans le champ de l'éducation thérapeutique et l'évaluation du risque individuel au sein de familles affectées par le trouble bipolaire [23].

CRITIQUES MÉTHODOLOGIQUES ET PRIORITÉS POUR LES RECHERCHES ULTÉRIEURES

Pour voir progresser la génétique moléculaire dans le trouble bipolaire, il est important d'améliorer la méthodologie de l'étude du stress dans l'expression de cette maladie. Depuis 30 ans, dans les recherches portant sur les troubles d'humeur (qu'il s'agisse de dépression unipolaire ou du trouble bipolaire), l'estimation du stress pose un problème méthodologique sérieux. La question principale revient à décider si le stress doit être évalué à l'aide de rapports subjectifs, ou de façon plus objective, par des examinateurs indépendants. L'avis général des chercheurs dans ce domaine est que la première approche ne peut aboutir à l'estimation de la contribution indépendante des événements stressants, c'est-à-dire que l'évaluation subjective du stress a un sens pour les cas individuels, mais qu'elle dépend de la personnalité et du comportement du patient. La littérature scientifique indique clairement qu'il est important de définir le stress de façon objective afin de ne pas confondre ses évaluations subjectives avec une psychopathologie. Pour mesurer le stress de façon objective, l'approche classique consiste à recueillir le compte rendu détaillé des événements quotidiens grâce à des entretiens structurés [5]. Pourtant, les investigations de ce genre sont rares dans la littérature et cela pourrait expliquer les résultats discordants. Il est évident que ces méthodes d'évaluation objective du stress ne sont pas toujours réalisables selon la nature et la complexité des différents projets de recherche. Cependant, les conclusions fondées sur d'autres méthodes d'évaluation, reposant essentiellement sur des échelles ou des autoquestionnaires, devraient tenir compte de ces limites.

Si les entretiens structurés sont actuellement la meilleure méthode pour étudier objectivement le stress, les questionnaires ne sont pas limités exclusivement à

des mesures subjectives du stress perçu. Cependant, les données fournies par ces outils doivent être interprétées en fonction de deux défauts de taille. Tout d'abord, ces questionnaires n'incluent en général qu'un nombre limité d'événements (par exemple, ceux cités fréquemment par les patients ou connus pour être fortement liés à la dépression unipolaire mais pas toujours au trouble bipolaire). Cette méthode impose au sujet de ne choisir que parmi un éventail artificiellement restreint d'événements et n'est vraisemblablement pas en mesure de fournir une évaluation complète des événements stressants vécus par le patient ou des événements augmentant le risque de rechute. Ce problème est d'autant plus important pour identifier ceux qui ne sont pas toujours perçus par l'individu comme une forme de stress (tels que les événements SRD). L'autre limite est que ces questionnaires ne peuvent pas évaluer les incidents dans leur contexte. Or, son importance est parfois fondamentale pour comprendre la sévérité objective de l'événement (si le chômage est indésirable pour tout le monde, son impact est différent en fonction du niveau de sécurité financière, des enfants à charge, des qualifications, etc.). Une bonne connaissance du contexte requiert les nombreuses questions d'un examinateur et l'obtention de détails essentiels pour la détermination de l'intensité et de l'impact négatif de l'événement [5]. Ces informations détaillées sont aussi nécessaires pour établir d'autres caractéristiques, comme le caractère dépendant ou indépendant d'un événement. Ainsi ceux jugés indépendants des actions du sujet (la perte d'un emploi due au contexte économique, l'expérience d'une agression imprévisible) affectent-ils plus souvent les patients qui souffrent de dépression ou d'un trouble bipolaire que les groupes contrôles de la population générale. Néanmoins, il se peut aussi que les événements stressants dépendent, en partie au moins, des propres actions ou du comportement, et que les patients bipolaires soient plus susceptibles de générer du stress dans leur vie que d'autres.

Concernant les investigations destinées à tester les théories relatives à la réactivité individuelle au stress, on espère davantage de progrès en matière d'explications psychologiques. À ce jour, la majorité des études se sont contentées d'examiner des traits précis de personnalité plutôt que de tester des théories psychologiques complètes de la réactivité au stress. Ainsi la théorie de l'attribution soutient-elle que les traits cognitifs permettent de déterminer si l'individu fera des attributions spécifiques dépressogènes ou non, dans quels contextes précis, et en fonction du type d'événement [1]. Ce domaine théorique a été très fréquemment testé en ce qui concerne les vulnérabilités cognitives

de la dépression majeure (depuis plus de 20 ans), et une équipe de l'université d'Harvard a montré que ces styles cognitifs interagissent avec les événements de vie pour déclencher les rechutes chez les patients bipolaires [26]. Plus récemment, des recherches ont montré que les patients souffrant d'un trouble bipolaire sont plus susceptibles d'utiliser des modes cognitifs négatifs (ruminant, culpabilisation) face aux événements négatifs que les personnes indemnes de ce trouble, et que cela augmente la sévérité de leurs symptômes [15]. De nouvelles études sont nécessaires si l'on veut clarifier les différences théoriques spécifiques entre dépression unipolaire et trouble bipolaire en ce qui concerne la réactivité au stress, ainsi que le rôle des autres variables modérant ses effets (comme les ressources matérielles et sociales).

Enfin, une des plus récentes avancées dans la recherche sur le stress concerne l'utilisation des nouvelles technologies mobiles dans l'étude du stress et de la symptomatologie en vie quotidienne [28]. Cette approche, connue sous le nom d'*experience sampling method* ou *ecological momentary assessment*, utilise des smartphones ou d'autres outils électroniques qui permettent de brefs entretiens plusieurs fois par jour pendant des périodes d'une à plusieurs semaines. Dans une étude utilisant ces approches s'intéressant au stress quotidien et à son impact sur l'organisation quotidienne des patients bipolaires, les sujets ayant un antécédent de manie ou d'hypomanie ont été comparés à des sujets témoins au cours d'un monitoring d'une semaine comprenant cinq évaluations par jour. Les patients bipolaires avaient une organisation de vie moins régulière. Le stress perturbait davantage les habitudes routinières chez les patients que chez les sujets contrôles [12]. La difficulté à mesurer le stress reste la limite majeure dans ce type d'études. Néanmoins, elles offrent un nouveau regard sur le rôle potentiel des stress plus mineurs, mais beaucoup plus fréquents, que ceux étudiés dans la majorité des études.

SYNTHÈSE ET CONCLUSION

Une approche pluridisciplinaire est nécessaire pour mieux cerner l'étiologie complexe du trouble bipolaire et élaborer les traitements efficaces. Il est maintenant reconnu que les vulnérabilités génétique et biologique s'expriment le plus souvent en interaction avec l'environnement. Cette interaction explique avec une plus grande précision le déclenchement des épisodes et le temps nécessaire pour atteindre la rémission complète. Il s'agit désormais de déterminer le rôle joué

par les différents sous-types d'événements et d'examiner tous les impacts possibles du stress sur les épisodes maniaques ou dépressifs. De nombreuses études montrent que certains traits cognitifs et certains types de personnalité modèrent cette interaction ; les chercheurs devraient en tenir compte pour développer des modèles de réactivité au stress plus complets. Enfin, s'il est évident que les modèles biologiques sont essentiels pour comprendre la neurotransduction du stress et pour améliorer la prise en charge médicale à long terme, il est nécessaire d'élaborer les théories psychobiologiques de la réactivité au stress, indispensables pour optimiser les interventions thérapeutiques.

RÉFÉRENCES

1. ABRAMSON L, METALSKY G, ALLOY L. Hopelessness depression : A theory-based subtype of depression. *Psychol Rev*, 1989, 96 : 358-372.
2. AGID O, SHAPIRA, B, ZISLIN J et al. Environment and vulnerability to major psychiatric illness : a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 1999, 4 : 106-108.
3. BARNETT JH, SMOLLER JW. The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience*, 2009, 164 : 331-343.
4. BENDER RE, ALLOY LB. Life stress and kindling in bipolar disorder : review of the evidence and integration with emerging biopsychosocial theories. *Clin Psychol Rev*, 2011, 31 : 383-398.
5. BROWN GW, HARRIS TO. The social origins of depression. New York, Free Press, 1978.
6. CHEOUR M, TABBENE K, KHIARI G, DOUKI S. [Influence of personality disorder on the course of manic-depressive illness.] *Encéphale*, 1999, 25 : 73-76.
7. CRADDOCK N, JONES I. Genetics of bipolar disorder. *J Med Genet*, 1999, 36, 585-594.
8. EHLERS CL, FRANK E, KUPFER DJ. Social zeitgebers and biological rhythms. *Arch Gen Psychiatry*, 1988, 45 : 948-952.
9. ELLICOTT A, HAMMEN C, GITLIN M et al. Life events and the course of bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 1990, 17 : 1194-1198.
10. ETAIN B, MILHIET V, BELLIVIER F, LÉBOYER M. Genetics of circadian rhythms and mood spectrum disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2011, 21 (Suppl. 4) : S676-S682.
11. ETAIN B, HENRY C, BELLIVIER F et al. Beyond genetics : childhood affective trauma in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2008, 10 : 867-876.
12. GINDRE C, SWENDSEN J. [Everyday stress, routines and bipolar spectrum.] *Encéphale*, 2010, 36 (Suppl. 2) : S92-S96.
13. GOODWIN FK, JAMISON KR. Manic-depressive illness. Oxford, E Oxford University Press, 1990.
14. GRANDIN LD, ALLOY LB, ABRAMSON LY. The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders : review and evaluation. *Clin Psychol Rev*, 2006, 26 : 679-694.
15. GREEN MJ, LINO BJ, HWANG EJ et al. Cognitive regulation of emotion in bipolar I disorder and unaffected biological relatives. *Acta Psychiatr Scand*, 2011, 124 : 307-316.
16. HAMMEN C, GITLIN M. Stress reactivity in bipolar patients and its relation to prior history of disorder. *Am J Psychiatry*, 1997, 154 : 856-857.
17. HAWKE LD, PROVENCHER MD, ARNTZ A. Early Maladaptive Schemas in the risk for bipolar spectrum disorders. *J Affect Disord*, 2011, 133 : 428-436.
18. JOHNSON SL, MILLER I. Negative life events and time to recovery from episodes of bipolar disorder. *J Abnorm Psychol*, 1997, 106 : 449-457.
19. JOHNSON SL, ROBERTS JE. Life events and bipolar disorder : Implications from biological theories. *Psychol Bull*, 1995, 117 : 434-449.
20. LÉBOYER M, HENRY C. Pathogenesis of bipolar disorders : genetic vulnerability and environmental factors. *Rev Prat*, 2005, 55 : 487-492.
21. MALKOFF-SCHWARTZ S, FRANK E, ANDERSON B et al. Stressful life events and social rhythm disruption in the onset of manic and depressive bipolar episodes : a preliminary investigation. *Arch Gen Psychiatry*, 1998, 55 : 702-707.
22. MAZURE CM, DRUSS BG. A historical perspective on stress and psychiatric illness. In : C. Mazure. Does stress cause psychiatric illness ? Washington, American Psychiatric Press, 1995 : 1-41.
23. M'BAILARA K, ATZENI T, COLOM F et al. Emotional hyperreactivity as a core dimension of manic and mixed states. *Psychiatry Res*, 2012, 197 : 227-230.
24. MERIKANGAS K, SWENDSEN J, RISCH N. Recent progress in the genetic epidemiology of mental illness. In : R Dulbecco. *Encyclopedia of human biology*, 2nd ed. San Diego, Academic Press, 1997 : 277-286.
25. POST RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry*, 1992, 149 : 999-1010.
26. REILLY-HARRINGTON NA, ALLOY LB, FRESCO DM, WHITEHOUSE WG. Cognitive styles and life events interact to predict bipolar and unipolar symptomatology. *J Abnorm Psychol*, 1999, 108 : 567-578.
27. RISCH N. Genetic linkage and complex diseases, with special reference to psychiatric disorders. *Genet Epidemiol*, 1990, 7 : 3-16.
28. ROT M, HOGENELST K, SCHOEVEERS RA. Mood disorders in everyday life : A systematic review of experience sampling and ecological momentary assessment. *Clin Psychol Rev*, 2012, 32 : 510-523.
29. SWENDSEN J, HAMMEN C, HELLER T, GITLIN M. Correlates of stress reactivity in patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 1995, 152 : 795-797.
30. SYLVIA LG, ALLOY LB, HAFNER JA et al. Life events and social rhythms in bipolar spectrum disorders : A prospective study. *Behav Ther*, 2009, 40 : 131-141.

VIRAGES DE L'HUMEUR

.....

T. Mauras et R. Gaillard

En pratique clinique, constater l'apparition d'un virage de l'humeur est fréquent. Pourtant, le concept interroge. Quelle définition peut-on en donner ? Il correspond au changement plus ou moins rapide de polarité d'un épisode thymique. Il existe donc des virages dépression-manie et manie-dépression. Un groupe de travail de l'International Society of Bipolar Disorders [45] définit le virage de l'humeur comme une inversion de la polarité dans les deux premiers mois suivant la rémission de l'épisode index. Ce seuil correspond également à la séparation entre rechute et récurrence. Autrement dit, on peut envisager le virage de l'humeur comme une rechute de polarité inversée. Par ailleurs, la notion de virage de l'humeur questionne sur sa nature. Fait-il partie de l'histoire naturelle du trouble ? Est-il induit par des facteurs spécifiques ? En 1854, Baillarger, dans sa description de « folie à double forme », décrivait des cas de brutale inversion de l'humeur. Ce phénomène était alors interprété comme une réaction aux manifestations dépressives, soulignant par là son caractère constitutif et fonctionnel. Par la suite, plusieurs observations sont venues conforter cette observation de l'existence de virages spontanés [2]. Spontanés au regard d'autres facteurs comme la pharmacopée, avec au premier chef les antidépresseurs. Cependant, l'imputabilité des antidépresseurs fait l'objet d'une vive controverse dont le résultat n'est toujours pas tranché [16]. Loin d'être anodine, la question des virages pharmaco-induits est également passionnante. Y répondre suppose de se prononcer sur l'évaluation des bénéfices et du coût d'un traitement antidépresseur dans la dépression bipolaire (des recommandations internationales européennes et anglo-saxonnes divergent sur ce point [19], mais permet aussi de s'interroger sur les ressorts psychopathologiques et neurobiologiques des troubles thymiques.

VIRAGE ET NOSOGRAPHIE DES TROUBLES DE L'HUMEUR

Un virage de l'humeur est-il caractéristique d'un trouble bipolaire ? L'oscillation dans le temps de symptômes thymiques caractérise la bipolarité. Si l'épisode initial est de polarité maniaque, le diagnostic est facilement retenu. Pour autant, dans environ 50 p. 100 des cas, l'épisode dépressif est inaugural [17] et retarde le diagnostic. Ces patients sont alors traités par un antidépresseur et l'apparition d'un virage de l'humeur oblige à reconsidérer le diagnostic (trouble bipolaire type III). Selon une récente étude rétrospective [12], les patients souffrant d'un trouble dépressif récurrent et ayant eu un virage sous antidépresseur présenteraient des caractéristiques proches des patients bipolaires de types I et II. Toujours dans cette étude, une analyse par cluster dessine un groupe à forte morbidité en termes de nombre d'hospitalisations, d'épisodes dépressifs, d'intensité des symptômes et de caractéristiques mélancoliques qui seraient partagés par les bipolaires de type I ou II et les dépressifs avec virage de l'humeur. Ces résultats sont autant d'arguments pour diagnostiquer le trouble bipolaire de type III et le rattacher au spectre de la bipolarité. Dans cette optique, un virage de l'humeur, qu'il soit spontané ou induit, serait spécifique du trouble bipolaire.

ÉPIDÉMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE DE VIRAGES DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE

Virage dépression-manie

Les données épidémiologiques concernant le virage dépression-manie sont concordantes. Elles

proviennent de méta-analyses [7], de revues de la littérature [23] et du suivi prospectif de cohortes [14, 36]. Pour un épisode dépressif donné, l'incidence observée est proche de 20 p. 100. Cette proportion est plus importante pour les troubles bipolaires de type I que de type II [7], mais cette différence reste sujet à débat [36]. Dans le suivi prospectif de l'étude STEP-BD (*systematic treatment enhancement program for bipolar disorder*) [36] incluant plus de 2 100 patients bipolaires de types I et II, plusieurs facteurs prédictifs indépendants ont été identifiés. Après correction par comparaisons multiples, un début précoce du trouble, un âge jeune au moment de l'épisode concerné, un antécédent de tentative de suicide ou de cycles rapides et le nombre de jours avec dysphorie dans l'année précédant l'épisode sont corrélés au risque de virage. Dans cette étude, le délai d'apparition moyen d'un virage était de 74 jours (intervalle de 31 à 160 jours). Concernant le risque lié à la prise d'antidépresseur, il existe une différence non significative entre groupes de patients bipolaires I et II (24,9 versus 19,4 p. 100). Une analyse d'interaction a permis d'étudier des facteurs prédictifs qui seraient spécifiques des patients sous antidépresseurs : un antécédent de tentative de suicide, un score élevé à la YMRS (*Young mania rating scale*) et enfin le sous-type I du trouble bipolaire. Pour les auteurs de cet article, un antécédent de tentative de suicide serait un marqueur d'instabilité affective exacerbée par la prise d'antidépresseur.

D'autres facteurs sont sujets à discussion. La présence d'un virage de l'humeur induit dans l'histoire du patient représente le facteur de risque le plus documenté [22]. Quelques études ont trouvé une corrélation positive avec le nombre d'épisodes maniaques dans le passé et le risque de virage [41], d'autres une corrélation négative [43], et certaines aucune [22]. La présence dans l'histoire du patient d'un abus de substance notamment d'alcool pourrait également être un facteur prédictif [31].

Virage manie-dépression

Moins bruyant cliniquement, le virage de l'humeur manie-dépression est peu étudié dans la littérature. Sa prévalence est estimée entre 5 p. 100 [46] et 13 p. 100 [48]. Dans une étude européenne prospective sur deux ans [48], les facteurs corrélés au risque d'un virage manie-dépression sont le nombre d'épisodes dépressifs antérieurs, un antécédent d'abus de substance et la sévérité de l'épisode maniaque. Toujours dans cette étude,

il existe une corrélation avec la prescription à visée antimaniaque de benzodiazépine et de neuroleptiques de première génération et l'apparition d'un virage. Inversement les neuroleptiques de seconde génération pourraient être un facteur protecteur. Dans cette étude intéressante par ses résultats et la taille de son effectif (n = 2 390), il est important de souligner que le virage de l'humeur n'était pas le facteur d'étude principal de l'étude ce qui en limite la portée.

Valeur pronostique d'un virage de l'humeur

La valeur pronostique d'un virage de l'humeur chez un patient bipolaire est également sujette à débat. À court terme, on note une augmentation de la durée de l'épisode et un allongement de la durée d'hospitalisation [5]. Sur le long terme, certaines études ont véhiculé l'idée que les antidépresseurs favorisaient l'apparition de cycles rapides ou leur accélération [1]. Cependant, cette observation est loin de faire l'unanimité et pourrait être infirmée [21].

VIRAGES DE L'HUMEUR PHARMACO-INDUITS

Virages de l'humeur induits par les antidépresseurs

Plusieurs obstacles compliquent l'analyse des données de la littérature et rend actuellement impossible une synthèse sous forme d'un risque relatif pour chaque molécule. La première difficulté est méthodologique. La définition d'un virage de l'humeur nécessite de fixer les seuils du changement de polarité en termes de durée et d'intensité, ceux-ci variant d'une étude à l'autre. Le deuxième écueil correspond à l'hétérogénéité des traitements (médicaments et dosages utilisés) et des analyses statistiques qui sont appliquées. La plupart des auteurs [15, 23, 35] mettent en avant un risque significativement plus important pour les patients bipolaires traités par tricycliques que pour ceux prenant des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS). Dans la méta-analyse de M. Peet [35], la fréquence était de 11,2 p. 100 (soit 14 sur 125) pour les tricycliques et de 3,7 p. 100 pour les ISRS (soit 9 sur 242). Il existe peu d'études précisant le risque d'un

virage induit par les inhibiteurs de la mono-amine oxydase (IMAO). Il pourrait être équivalent aux tricycliques [44] ou intermédiaire entre les tricycliques et les ISRS [5]. Pour les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) comme la venlafaxine dont les propriétés pharmacologiques sont proches de l'imipramine, deux études [37, 49] ont avancé l'hypothèse d'un risque accru en comparaison de la paroxétine, de la sertraline et du bupropion. Le risque de virage pourrait varier entre 13,3 et 29 p. 100. Le bupropion est un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine prescrit outre-Atlantique comme antidépresseur et qui possède en France l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le sevrage tabagique. Depuis les années 1980, il est considéré comme un des antidépresseurs induisant le plus faible taux de virage de l'humeur et choisi en première intention dans la dépression bipolaire dans certaines recommandations d'experts [27]. Cependant, ce choix reste controversé [13]. Parmi les ISRS, la paroxétine pourrait présenter un des plus faibles risques de virage [37, 49]. Il est important de noter que, dans de nombreuses études citées, il existait une co-prescription de thymorégulateur qui représente un biais possible dans ce contexte. Effectivement, certaines études mettent en avant le rôle protecteur des thymorégulateurs dans l'apparition d'un virage de l'humeur, particulièrement le lithium [23]. Cependant cette question fait aussi l'objet d'un important débat [47].

Virages de l'humeur induits par d'autres psychotropes

Pour les autres psychotropes, les données sont peu conséquentes. Il existe quelques rapports de cas impliquant la lamotrigine, notamment lors des augmentations de posologie [4], mais la survenue d'un virage pourrait aussi concerner dans une très faible proportion les neuroleptiques atypiques [3, 38]. À nouveau, en l'absence d'études contrôlées, il est difficile de distinguer un virage induit d'un virage spontané. La kétamine est un agent glutamatergique qui a fait l'objet de publications de premier ordre dans les troubles de l'humeur [51]. Son utilisation comme « effet d'amorce » dans la dépression, notamment bipolaire, semble prometteuse [28, 50]. Un épisode maniaque a pu être rapporté lors de son utilisation comme antalgique chez un patient souffrant d'une neuropathie du système nerveux autonome [40].

Virages de l'humeur en médecine somatique

Il est important pour la pratique de se rappeler que les psychotropes ne sont pas la seule classe pharmacologique à pouvoir induire un virage de l'humeur [34]. Les glucocorticoïdes, l'interféron et l'isoniazide sont les molécules les plus fréquemment documentées au regard d'autres médicaments comme la lévodopa, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou l'isortinoïne [42]. Les glucocorticoïdes comme la prednisonne ou la dexaméthasone sont fréquemment prescrits comme immunosuppresseurs et anti-inflammatoires. Dès leur utilisation, dans les années 1940, on retrouve des rapports de cas faisant état de manifestations psychiatriques, essentiellement thymiques. Une étude prospective [30] menée chez 50 sujets sans antécédent psychiatrique et traités par de fortes posologies de prednisonne fait état, dans les trois jours après l'initiation du traitement, de 26 p. 100 des sujets remplissant les critères du SCID (*structural clinical interview for DSM-IV*) pour un épisode maniaque (hormis la durée) et 10 p. 100 pour un épisode dépressif. Lors d'une prise chronique, certaines études retrouvent une prédominance de symptômes dépressifs [6].

Ces résultats suggèrent que les symptômes hypomaniaques/maniaques seraient prépondérants lors de l'initiation d'un traitement par corticoïde. Inversement, lors d'une exposition chronique, ce seraient les symptômes dépressifs qui seraient les plus fréquents [8]. Par ailleurs, l'intensité des symptômes serait dose-dépendante et peu d'arguments existent pour dire qu'un trouble de l'humeur préexistant soit un authentique facteur de risque de décompensation. La plupart des états thymiques induits par les glucocorticoïdes sont réversibles et le meilleur compromis est de trouver la posologie la plus faible pour être efficace. En cas de nécessité de maintenir le traitement à forte posologie ou si la symptomatologie maniaque est intense, l'intérêt de l'olanzapine a été évoqué [9]. Pour un épisode dépressif, un ISRS sera prescrit en première intention. Dans le cas de traitement chronique ou répété, peu de données existent pour la prophylaxie d'un nouvel épisode. Une lithiothérapie pourra être instaurée au cas par cas.

Les manifestations psychiatriques sont le principal facteur limitant la prescription de l'interféron, principalement utilisé dans le traitement des hépatites virales chroniques [10, 33]. Leur prévalence dépasserait 20 p. 100. Ces manifestations peuvent survenir dès la première semaine, mais sont particulièrement marquées entre le premier et le troisième mois. Leur sévérité est liée à la posologie et à la durée du traitement.

Les symptômes dépressifs sont les plus souvent rapportés mais les symptômes maniaques seraient sous-évalués. Les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques (thymiques ou psychotiques) représenteraient une population à risque avec un risque accru de tentative de suicide. Dans le cas d'apparition d'un épisode dépressif, les ISRS seront privilégiés et la posologie de l'interféron généralement diminuée. En l'absence de réponse rapide ou de symptômes maniaques, l'amisulpride à faible dose (150 mg) représenterait une alternative de choix [10]. Le trouble bipolaire ne doit pas être une contre-indication au traitement. Plusieurs études prospectives [32] chez des patients stabilisés ne rapportent pas un risque accru de complications ou d'interruption du traitement.

VIRAGES DE L'HUMEUR NON PHARMACO-INDUITS

D'autres thérapeutiques ou conditions pouvant induire des virages de l'humeur ont été décrites. Dans l'arsenal thérapeutique, les thérapies physiques comme l'électroconvulsivothérapie (ECT) et dans une moindre mesure la stimulation magnétique transcrânienne sont des facteurs déclenchant reconnus [29] mais plus anecdotiques. L'influence des drogues licites (alcool) ou non (cocaïne) sont indéniablement un facteur de risque de virage de l'humeur. Schématiquement, la polarité du virage serait en lien avec le type de drogue utilisée par le patient. Les psychoanaleptiques (cocaïne, ecstasy), qui sont des stimulants, favoriseront un virage hypomaniaque/maniaque à l'opposé des psycholéptiques (opiacés). L'alcool ou les psychodysléptiques (cannabis, champignons) pourront avoir des effets variables en fonction des sujets mais aussi dans le temps. La privation de sommeil, fréquemment utilisée dans les années 1960 à 1980 pour induire une amorce d'amélioration thymique dans les épisodes dépressifs, est aussi un état reconnu pour favoriser un virage dépression-manie. Le respect du cycle nyctéméral représente d'ailleurs un point central dans les recommandations d'hygiène de vie promulguées aux patients. Les habituels événements de vie reconnus comme des facteurs précipitant un épisode thymique peuvent eux aussi être impliqués dans un virage de l'humeur [26]. Il est important de noter que ces facteurs, dits de stress, ne sont pas toujours des événements heureux (mariage,

naissance), mais peuvent également être des événements négatifs (comme un décès, une perte d'emploi, un divorce) [39].

CONDUITE À TENIR

Le suivi des patients bipolaires nous enseigne que la période de rémission d'un épisode thymique est souvent faite de fluctuations. Les expressions « dépression en queue de manie », « hypomanie en fin de dépression » rendent compte du rythme de sortie d'un épisode qui est propre à chaque individu, et donnent tout son sens à un suivi prolongé par le même thérapeute. Deux points sont importants à préciser. Le premier concerne les précautions à prendre dans la prescription d'un traitement de maintien d'une rémission d'un épisode thymique, le second les recommandations lors de l'apparition d'un virage de l'humeur.

Limiter l'apparition d'un virage de l'humeur

Le rapport bénéfices sur risques de la prescription d'un antidépresseur au cours d'une dépression bipolaire fait débat. Les publications nord-américaines [25], confortées par les résultats de la cohorte STEP-BD [41], ne recommandent pas leur prescription. Le cas échéant, celle-ci devrait être strictement encadrée par une prescription de thymorégulateur. Le bupropion est l'antidépresseur alors mis en avant. Les recommandations européennes [18, 20] sont moins restrictives. Elles mettent en balance l'effet délétère d'un épisode dépressif majeur avec les conséquences d'un éventuel virage de l'humeur [29]. La prescription d'un antidépresseur doit tenir compte d'une part de l'évaluation des facteurs de risque d'un virage de l'humeur et de la gravité de l'épisode. Une présentation clinique mixte pourra bénéficier de l'évaluation de la réactivité émotionnelle par des outils spécifiques comme l'échelle MATHyS (*multidimensional assessment of thymic states*) [24] et devrait faire renoncer à la prescription d'un antidépresseur. Il paraît raisonnable, surtout dans le cas du trouble bipolaire de type I, de ne pas commencer la prescription sans thymorégulateur. La prescription de l'antidépresseur sera de courte durée : une décroissance pourra être commencée dès 2 mois après le

retour à l'euthymie. Cette décroissance sera progressive (un mois minimum) car les changements brutaux sont des facteurs de risque de virage et de rechute. Dans les situations difficiles (mixité, cycles rapides), l'indication d'une cure d'ECT pourrait être retenue [11].

Gérer un virage de l'humeur

Lors de l'apparition d'un virage de l'humeur dépression-manie, la conduite à tenir dépend de l'intensité des symptômes [16]. Légers, ils peuvent être en partie respectés ; modérés, la posologie de l'antidépresseur est à diminuer. Par ailleurs, des facteurs comme la prise de toxiques (alcool) ou de privation de sommeil sont à rechercher et à éliminer. Dans le cas d'une symptomatologie franche, l'antidépresseur doit être arrêté. Pour éviter une majoration des symptômes, un arrêt progressif a été avancé [16]. Si le diagnostic de bipolarité est établi, un thymorégulateur sera prescrit, de préférence le lithium [22]. Si le patient bénéficiait déjà d'un thymorégulateur, une bithérapie thymorégulatrice ou la prescription d'un neuroleptique de seconde génération est conseillée [25]. Pour les patients sans histoire de bipolarité, comme lors d'un virage induit par une corticothérapie, la prescription limitée dans le temps d'un neuroleptique de seconde génération ou de benzodiazépine est recommandée.

Dans le cas d'un virage manie-dépression, les données de la littérature sont manquantes [17]. La réduction progressive des neuroleptiques de première, voire de seconde génération, et des benzodiazépines est à conseiller en première intention. Le cas échéant, leur arrêt se fera de manière progressive. Des dosages plasmatiques du thymorégulateur seront réalisés afin d'éliminer une posologie insuffisante. Il est souhaitable de privilégier un thymorégulateur ayant un effet antidépresseur comme la lamotrigine ou la quétiapine [18]. Si la lamotrigine ou la quétiapine est déjà prescrite en première intention, l'ajout du lithium peut être bénéfique. En l'absence d'efficacité de ces mesures, l'indication d'une cure d'ECT pourrait être privilégiée par rapport à l'introduction d'un traitement antidépresseur [11].

CONCLUSION

Les virages de l'humeur sont fréquents dans la pratique clinique. Afin d'en limiter l'apparition, il

est nécessaire de repérer les facteurs de risque qui y sont associés et qui diffèrent en fonction du sens de l'inversion de la polarité. Cependant, à un niveau individuel, ce risque est difficile à préciser et ne doit pas faire renoncer à une prescription d'antidépresseur sur une période de courte durée. Lors de l'apparition d'un virage de l'humeur, la conduite à tenir dépend de l'intensité des symptômes et de l'histoire du patient.

RÉFÉRENCES

1. ALTSHULER LL, POST RM, LEVERICH GS, MIKALOUSKAS K et al. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration : a controversy revisited. *Am J Psychiatry*, 1995, *152* : 1130-1138.
2. ANGST J. Switch from depression to mania : a record study over decades between 1920 and 1982. *Psychopathology*, 1985, *18* : 140-154.
3. BENYAMINA A, SAMALIN L. Atypical antipsychotic-induced mania/hypomania : a review of recent case reports and clinical studies. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2012, *16* : 2-7.
4. BHAGYALAKSHMI SUBODH N, JAYARAJAN D, CHAND PK et al. Lamotrigine-induced manic switch : a report of 2 cases. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2011, *13* : 3-4.
5. BOERLIN HL, GITLIN MJ, ZOELLNER LA, HAMMEN CL. Bipolar depression and antidepressant-induced mania : a naturalistic study. *J Clin Psychiatry*, 1998, *59* : 374-379.
6. BOLANOS SH, KHAN DA, HANCZYC M et al. Assessment of mood states in patients receiving long-term corticosteroid therapy and in controls with patient-rated and clinician-rated scales. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2004, *92* : 500-505.
7. BOND DJ, NORONHA MM, KAUER-SANT'ANNA M et al. Antidepressant-associated mood elevations in bipolar II disorder compared with bipolar I disorder and major depressive disorder : a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 2008, *69* : 1589-1601.
8. BROWN ES. Effects of glucocorticoids on mood, memory, and the hippocampus. Treatment and preventive therapy. *Ann NY Acad Sci*, 2009, *1179* : 41-55.
9. BROWN ES, CHAMBERLAIN W, DHANANI N et al. An open-label trial of olanzapine for corticosteroid-induced mood symptoms. *J Affect Disord*, 2004, *83* : 277-281.
10. CASTÉRA L, CONSTANT A, HENRY C, COUZIGOU P. Manifestations psychiatriques au cours du traitement de l'hépatite chronique C. *Gastroentérol Clin Biol*, 2005, *29* : 123-133.
11. CIAPPARELLI A, DELL'OSSO L, TUNDO A et al. Electroconvulsive therapy in medication-nonresponsive patients with mixed mania and bipolar depression. *J Clin Psychiatry*, 2001, *62* : 552-525.
12. DUMLU K, ORHON Z, ÖZERDEM A et al. Treatment-induced manic switch in the course of unipolar depression can predict bipolarity : cluster analysis based evidence. *J Affect Disord*, 2011, *134* : 91-101.

13. FOGELSON DL, BYSTRITSKY A, PASNAU R. Bupropion in the treatment of bipolar disorders : the same old story ? *J Clin Psychiatry*, 1992, *53* : 443-446.
14. FRYE MA, HELLEMAN G, MCELROY SL, ALTSCHULER LL et al. Correlates of treatment-emergent mania associated with antidepressant treatment in bipolar depression. *Am J Psychiatry*, 2009, *166* : 164-172.
15. GHAEMI S, WINGO A, FILKOWSKI M, BALDESSARINI R. Long-term antidepressant treatment in bipolar disorder : meta-analyses of benefits and risks. *Acta Psychiatr Scand*, 2008, *118* : 347-356.
16. GOLDBERG JF, TRUMAN CJ. Antidepressant-induced mania : an overview of current controversies. *Bipolar Disord*, 2003, *5* : 407-420.
17. GOODWIN FK, JAMISON KR. Manic-depressive illness : bipolar disorders and recurrent depression, New York, Oxford University Press, 2007, 1 262 pages.
18. GOODWIN GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder : revised second edition-recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*, 2009, *23* : 346-388.
19. GOODWIN GM. Bipolar depression and treatment with antidepressants. *Br J Psychiatry*, 2012, *200* : 5-6.
20. GOODWIN GM, ANDERSON I, ARANGO C et al. ECNP consensus meeting. Bipolar depression. Nice, March 2007. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2008, *18* : 535-549.
21. GRUNZE HCR. Switching, induction of rapid cycling, and increased suicidality with antidepressants in bipolar patients : fact or overinterpretation ? *CNS Spectr*, 2008, *13* : 790-795.
22. HENRY C, SORBARA F, LACOSTE J, GINDRE C, LEBOYER M. Antidepressant-induced mania in bipolar patients : identification of risk factors. *J Clin Psychiatry*, 2001 *62* : 249-255.
23. HENRY C, DEMOTES-MAINARD J. Avoiding drug-induced switching in patients with bipolar depression. *Drug Safety*, 2003, *26* : 337-351.
24. HENRY C, M'BAÏLARA K, MATHIEU F et al. Construction and validation of a dimensional scale exploring mood disorders : MATHyS (multidimensional assessment of thymic states). *BMC Psychiatry*, 2008, *19* : 82.
25. HIRSCHFELD R, BOWDEN CL, GLITLIN MJ et al. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *FOCUS*, 2003, *1* : 64-110.
26. JOHNSON SL, CUELLER AK, RUGGERO C et al. Life events as predictors of mania and depression in bipolar I disorder. *J Abnorm Psychol*, 2008, *117* : 268.
27. KAHN DA, SACHS GS, PRINTZ DJ et al. Medication treatment of bipolar disorder 2000 : a summary of the expert consensus guidelines. *J Psychiatr Pract*, 2000, *6* : 197-211.
28. KRYSZAL JH. N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antagonists and the promise of rapid-acting antidepressants. *Arch Gen Psychiatry*, 2010, *67* : 1110-1111.
29. LICHT RW, GIJSMAN H, NOLEN WA, ANGST J. Are antidepressants safe in the treatment of bipolar depression? A critical evaluation of their potential risk to induce switch into mania or cycle acceleration. *Acta Psychiatr Scand*, 2008, *118* : 337-346.
30. NABER D, SAND P, HEIGL B. Psychopathological and neuropsychological effects of 8-days' corticosteroid treatment. A prospective study. *Psychoneuroendocrinology*, 1996, *21* : 25-31.
31. OSTACHER MJ, PERLIS RH, NIERENBERG AA et al. Impact of substance use disorders on recovery from episodes of depression in bipolar disorder patients : prospective data from the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry*, 2010, *167* : 289.
32. PARIANTE CM, ORRÙ MG, BAITA A et al. Treatment with interferon-alpha in patients with chronic hepatitis and mood or anxiety disorders. *Lancet*, 1999, *354* : 131-132.
33. PARIANTE CM. 2002. Interferon alfa-induced adverse effects in patients with a psychiatric diagnosis. *N Engl J Med*, *347* : 141-149.
34. PEET M, PETERS S. Drug-induced mania. *Drug safety*, 1995, *12* : 146-153.
35. PEET M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry*, 1994, *164* : 549-550.
36. PERLIS RH, OSTACHER MJ, GOLDBERG JF, MIKLOWITZ DJ et al. Transition to mania during treatment of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology*. 2010, *35* : 2545-2552.
37. POST RM, ALTSCHULER LL, LEVERICH GS, FRYE MA et al. Mood switch in bipolar depression : comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry*, 2006, *189* : 124-131.
38. RACHID F, BERTSCHY G, BONDOLFI G, AUBRY JM. Possible induction of mania or hypomania by atypical antipsychotics : an updated review of reported cases. *J Clin Psychiatry*, 2004, *65* : 1537-1545.
39. RICKARBY GA. Four cases of mania associated with bereavement. *J Nerv Ment Dis*, 1977, *165* : 255-262.
40. RICKE AK, SNOOK RJ, ANAND A. Induction of prolonged mania during ketamine therapy for reflex sympathetic dystrophy. *Biol Psychiatry*, 2011, *70* : 13-14.
41. SACHS GS, NIERENBERG AA, CALABRESE JR et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med*, 2007, *356* : 1711-1722.
42. SCHAFFER LC, SCHAFFER CB, HUNTER S, MILLER A. Psychiatric reactions to isotretinoin in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2010, *122* : 306-308.
43. SERRETTI A, ARTIOLI P, ZANARDI R, ROSSINI D. Clinical features of antidepressant associated manic and hypomanic switches in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2003, *27* : 751-757.
44. SILVERSTONE T. Moclobemide vs. imipramine in bipolar depression : a multicentre double-blind clinical trial. *Acta Psychiatr Scand*, 2001, *104* : 104-109.
45. TOHEN M, FRANK E, BOWDEN CL 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* : 453-473.
46. TOHEN M, ZARATE CA, HENNEN J et al. The McLean-Harvard first-episode mania study : prediction of recovery and first recurrence. *Am J Psychiatry*, 2003, *160* : 2099-2107.
47. TONDO L, VÁZQUEZ G, BALDESSARINI RJ. Mania associated with antidepressant treatment : comprehensive

- meta-analytic review. *Acta Psychiatr Scand*, 2010, *121* : 404-414.
48. VIETA E, ANGST J, REED C et al. Predictors of switching from mania to depression in a large observational study across Europe (EMBLEM). *J Affect Disord*, 2009, *118* : 118-123.
49. VIETA E, MARTINEZ-ARÁN A, GOIKOLEA JM et al. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry*, 2002, *63* : 508-512.
50. ZARATE CA, BRUTSCHE NE, IBRAHIM L et al. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression : a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry*, 2012, *71* : 939-946.
51. ZARATE JR CA, SINGH JB, CARLSON PJ et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, *63* : 856.

POLARITÉ PRÉDOMINANTE DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES

.....

R. Scetbon et B. Etain

Les troubles bipolaires constituent un ensemble de troubles hétérogènes dans leur expression, leur cours évolutif, leur profil de co-morbidité et leur réponse aux traitements. L'identification de sous-groupes cliniques homogènes représente une voie de recherche pour améliorer la prise en charge des patients. Le principal objectif est de personnaliser les stratégies médicamenteuses et psychothérapeutiques en fonction du profil évolutif de la pathologie. De nombreuses spécifications des troubles bipolaires sont intégrées dans le DSM-IV-TR [1] et permettent des prises en charge plus ciblées, comme dans le cas des cycles rapides [12]. La prise en compte d'autres aspects du cours évolutif général a fait l'objet de recherches récentes et le concept de polarité prédominante a notamment été proposé comme une spécification à discuter pour les futures classifications nosographiques [4,12].

HISTORIQUE DU CONCEPT DE POLARITÉ PRÉDOMINANTE

La notion de polarité prédominante dans les troubles bipolaires est une source de questionnements et de réflexions depuis une trentaine d'années. J. Angst [2] puis Y. Osher [16] se basent sur l'intensité des manifestations thymiques sans prendre en compte le nombre d'épisodes et classent les sujets en fonction du caractère majeur ou mineur des épisodes, de leur polarité et du type d'enchaînement. Ainsi, « Md » désigne une typologie générale de cyclicité dans laquelle une dépression mineure fait suite à un épisode maniaque et où « mD » désigne une séquence comprenant une hypomanie suivie d'une dépression majeure. Cette spécification permet de définir des sous-groupes de patients, en fonction

de l'enchaînement des épisodes et de la polarité prédominante. Plus récemment, R. Perlis ne conceptualise pas spécifiquement le cours évolutif en termes de prédominance, mais note qu'au-delà de vingt épisodes sur le même pôle, il existe une plus forte probabilité de récurrence sur le même pôle [17]. Cela indique que la polarité pourrait représenter une caractéristique relativement fixe du cours évolutif pour un patient donné.

La définition de la polarité prédominante la plus utilisée dans la littérature est pour la première fois apparue en 2006 dans l'étude menée par F. Colom et al. [6]. Elle sera reprise dans plusieurs études (M. Goikolea et al. [9], A. Rosa et al. [19], E. Vieta et al. [23], L. Mazzarini et al. [14] et A. Gonzalez-Pinto et al. [10]) ainsi que dans notre travail de thèse [20]. Elle repose sur un dénombrement des épisodes sur la vie entière ; la prédominance est définie par le seuil des deux tiers (ou plus) des épisodes thymiques sur un même pôle et nécessite la présence d'au moins deux épisodes pour être calculée. Elle prend en considération uniquement les épisodes dépressifs majeurs pour le pôle dépressif et les manies et hypomanies pour le pôle maniaque. Les épisodes mixtes sont comptabilisés dans la somme totale du nombre d'épisodes, mais ne sont attribués spécifiquement à aucun des deux pôles.

Chaque définition proposée ci-dessus présente ses avantages et ses limites. Celle de J. Angst et Y. Osher est facile à calculer. Il ne suffit que de deux épisodes pour en caractériser la séquence. Cependant, elle ne prend pas en compte le nombre total d'épisodes et donne le même poids aux patients présentant deux ou trois épisodes et à ceux avec dix, vingt ou plus de décompensations. En effet, l'expérience clinique montre que, sur la vie entière, la typologie des épisodes voit souvent sa cyclicité se modifier au fil du temps, en raison de l'influence des traitements

prescrits notamment. La définition de R. Perlis reste difficile à calculer car elle requiert un nombre important d'épisodes pour être déterminée. Elle ne concerne qu'une partie des patients (ceux qui ont présenté vingt épisodes ou plus sur la vie entière). Selon ce principe, la polarité ne peut se calculer que pour les patients souffrant d'un trouble évoluant depuis longtemps sans traitement ou pour les patients pharmaco-résistants, c'est-à-dire pour une faible proportion des sujets.

La définition proposée par F. Colom (Tableau 26-I) est d'un calcul assez facile. Elle peut être déterminée très tôt durant le cours évolutif des troubles et nécessite peu d'épisodes pour être calculée. Elle constitue une position équilibrée par rapport aux deux définitions précédentes. Elle présente l'avantage de couvrir la quasi-totalité des patients atteints de troubles bipolaires, à l'exclusion de ceux en tout début d'évolution de la maladie. Depuis quelques années, cette définition s'est imposée dans les études sur le sujet ; elle est la définition de la polarité dominante à laquelle nous nous référons. Elle définit également un groupe de patients dits « à polarité intermédiaire » qui n'est pas toujours inclus dans les études comme un groupe à part entière et dont les caractéristiques cliniques propres sont méconnues.

POLARITÉ PRÉDOMINANTE, POLARITÉ INAUGURALE

Les différentes études qui ont utilisé la définition proposée ci-dessus ont montré qu'une polarité prédominante pouvait être définie pour environ la moitié des patients atteints de troubles bipolaires de type I et de type II. Environ la moitié des échantillons étudiés comprend des patients dont la polarité prédominante est dite « indéterminée ». Lorsque celle-ci peut être définie, elle

est dépressive pour plus de 50 p. 100 des patients dans la plupart des études, qu'il s'agisse des échantillons incluant les troubles bipolaires de type I uniquement ou les types I et II. Ces données renforcent clairement l'hypothèse de l'existence d'un spectre des troubles de l'humeur allant des troubles unipolaires aux troubles bipolaires à polarité maniaque prédominante, en passant par les troubles bipolaires à polarité dépressive prédominante.

L'association entre la polarité prédominante et la polarité de l'épisode index (initial) a été mise en évidence par plusieurs études indépendantes (voir Tableau 26-I) [6, 7, 19, 20]. Dans les troubles bipolaires, la polarité inaugurale est plus souvent maniaque pour le groupe maniaque prédominant et dépressive pour le groupe dépressif prédominant. Ainsi, la polarité du premier épisode serait prédictive de la polarité prédominante ultérieure et pourrait ainsi guider précocement le choix du traitement prophylactique proposé durant le cours évolutif de la maladie. Toutefois, seule une étude prospective serait en mesure d'établir cette valeur prédictive.

IMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Dans l'objectif de personnaliser la prise en charge, il est envisageable que la thérapeutique soit adaptée en fonction du profil de polarité prédominante du sujet, qu'il s'agisse des traitements médicamenteux ou des thérapies interpersonnelles. Il existe différentes familles de régulateurs d'humeur et certaines molécules pourraient avoir une action préventive préférentielle sur un pôle de la maladie.

Par exemple, des taux de lithiémies dans la fourchette thérapeutique basse seraient suffisants pour une prévention des épisodes dépressifs alors qu'un taux ajusté dans la fourchette haute pourrait être requis pour une

TABLEAU 26-I. – Résultats des études définissant la polarité prédominante au sens de F. Colom.

<i>Auteurs</i>	<i>Type de population</i>	<i>Sujets ayant une polarité prédominante, n (p. 100)</i>	<i>Maniaque prédominant, n (p. 100)</i>	<i>Dépressif prédominant, n (p. 100)</i>
Colom et al. [6]	TB I et II	224 (56,0 p. 100)	89 (39,7 p. 100)	135 (60,3 p. 100)
Goikolea et al. [9]	TB I et II	113 (37,4 p. 100)	48 (42,5 p. 100)	65 (57,5 p. 100)
Rosa et al. [19]	TB I et II	92 (61,7 p. 100)	47 (51,1 p. 100)	45 (48,9 p. 100)
Vieta et al. [23]	TB I	367 (44,1 p. 100)	98 (26,7 p. 100)	269 (73,3 p. 100)
Mazzarini et al. [14]	TB I et II	69 (55,7 p. 100)	47 (68,1 p. 100)	22 (31,9 p. 100)
Gonzalez-Pinto et al. [10]	TB I	95 (56,2 p. 100)	44 (46,3 p. 100)	51 (53,7 p. 100)

TB I et II : troubles bipolaires de types I et II.

prévention des épisodes maniaques et mixtes [21]. La détermination de la polarité prédominante pourrait ainsi guider, dans le cas du lithium, l'adaptation de ses taux thérapeutiques cibles dans la fourchette thérapeutique. Les antipsychotiques atypiques présenteraient une efficacité plus marquée dans les phases maniaques (avec symptômes psychotiques) de la maladie, alors que la lamotrigine présenterait une efficacité plus marquée dans les phases dépressives [18]. Certes, nous ne disposons pas d'études évaluant ces traitements en fonction de la polarité prédominante. Mais au vu des données actuelles, il semble raisonnable de proposer ce paradigme comme critère d'orientation thérapeutique. Cette notion de polarité prédominante a d'ailleurs été intégrée dans certaines conférences de consensus [24].

De même, des études devront être réalisées pour préciser si la polarité prédominante permet de guider le choix des thérapies interpersonnelles et de groupe. L'expérience clinique de la psychoéducation, des thérapies cognitivo-comportementales (TCC) et des thérapies ciblant les symptômes résiduels suggère que les orientations proposées peuvent tenir compte de la polarité prédominante. L'efficacité préventive de la psychoéducation semble se manifester sur les deux pôles de la maladie ; pour ce type de prise en charge, la notion de polarité prédominante serait donc peu utile [5]. En revanche, les TCC auraient une efficacité marquée sur le pôle dépressif et pourraient être dans ce cas préférentiellement utiles aux patients dépressifs prédominants [22].

POLARITÉ PRÉDOMINANTE ET CONDUITES SUICIDAIRES

Le suicide est une préoccupation constante chez les patients atteints de troubles bipolaires, pour lesquels la fréquence de décès par suicide est évaluée à 7 à 15 p. 100 selon les études. La recherche d'antécédents personnels ou familiaux de tentative de suicide et de décès par suicide fait partie intégrante de l'évaluation initiale de tout sujet souffrant de troubles bipolaires, tout comme celle d'une idéation suicidaire [15]. Les conduites suicidaires sont fortement associées à la polarité prédominante dépressive [6, 10, 14, 19, 20]. Les patients à polarité dépressive prédominante constituent un groupe de sujets plus à risque de passages à l'acte, et suivant des modalités plus sévères avec notamment une intentionnalité et une létalité supérieures [20].

Ces observations pourraient constituer un élément guidant le choix du traitement prophylactique. En effet, certaines études ont mis en évidence l'efficacité

des sels de lithium dans la prévention des tentatives de suicide [3]. L'utilisation des sels de lithium pourrait présenter un bénéfice attendu important chez les patients bipolaires à polarité dépressive prédominante. Les antidépresseurs sont susceptibles d'induire des virages de l'humeur, des états mixtes, des accélérations des cycles et sont impliqués potentiellement dans les passages à l'acte par levée de l'inhibition, même si ces aspects restent un sujet de débat dans la littérature [11]. Leur utilisation dans les formes à polarité dépressive prédominante doit être discutée avec prudence.

La polarité dépressive prédominante doit attirer la vigilance du clinicien et l'amener à évaluer précisément le risque suicidaire.

POLARITÉ PRÉDOMINANTE, TROUBLES ANXIEUX ET ADDICTIONS

Le groupe dépressif prédominant présenterait plus de co-morbidités anxieuses en général et de trouble panique/phobie sociale en particulier [20], mais ce résultat nécessite d'être répliqué. En revanche, aucune association n'est mise en évidence avec les co-morbidités de dépendances aux substances (notamment alcool et cannabis) [20]. Ces données qui restent insuffisamment explorées sont loin d'être consensuelles dans la littérature. Il est admis que les troubles bipolaires présentent fréquemment des co-morbidités de l'axe I, du registre des addictions et des troubles anxieux, puisque trois quarts des patients seraient concernés au cours de l'évolution de leur pathologie [13]. Mais ce profil de co-morbidité ne semble pas en lien avec la notion de polarité prédominante.

POLARITÉ PRÉDOMINANTE ET DÉLAI À L'INSTAURATION D'UN THYMORÉGULATEUR

La durée de la période sans traitement (*duration of untreated period* [DUP]) correspond à la période s'écoulant entre le premier épisode du trouble bipolaire et l'instauration d'un traitement régulateur de l'humeur. Certaines caractéristiques cliniques des troubles bipolaires ont été associées à un allongement de la DUP comme la polarité dépressive du premier épisode ou la présence de conduites suicidaires.

Une étude espagnole a montré que la polarité prédominante dépressive était associée à une DUP plus

longue [19]. Nous avons répliqué ce résultat dans une population française, montrant que la DUP se situait aux alentours de 7 ans dans le groupe maniaque prédominant et aux alentours de 11 ans dans le groupe dépressif prédominant [20]. Dans ce contexte, il est possible de considérer qu'un trouble bipolaire à polarité dépressive prédominante mime un trouble unipolaire et conduise à la prescription d'antidépresseurs plutôt qu'à un traitement thymorégulateur. Si elle n'est pas correctement évaluée, la polarité prédominante pourrait constituer un facteur de confusion diagnostique qui retarderait une prise en charge thérapeutique optimale.

Dans ce contexte, l'exploration des indices de bipolarité proposés par S. Ghaemi [8] peut s'avérer pertinente pour définir un risque de « bipolarisation » secondaire devant un premier épisode dépressif majeur. Avoir au moins un apparenté au premier degré bipolaire, une personnalité hyperthymique, au moins trois épisodes dépressifs, des symptômes atypiques selon le DSM-IV-TR, des épisodes thymiques avec signes psychotiques ou un premier épisode avant l'âge de 25 ans sont des arguments de poids en faveur d'un trouble bipolaire. La recherche systématique d'hypomanies (souvent difficiles à repérer rétrospectivement) est recommandée chez tout patient atteint d'un épisode dépressif majeur, afin de ne pas confondre un trouble unipolaire avec un trouble bipolaire à polarité dépressive prédominante. Le recours aux outils d'évaluation psychoquantitative est alors utile.

CONCLUSION

Le trouble bipolaire est une pathologie fréquente et invalidante dont l'évolution naturelle peut conduire à un handicap fonctionnel majeur. Sa présentation clinique est polymorphe. Face à cette hétérogénéité, la définition de nouveaux indicateurs évolutifs comme la polarité prédominante peut être une aide au choix des thérapeutiques et à l'évaluation du pronostic fonctionnel de la maladie. La polarité prédominante bénéficie depuis quelques années d'une définition relativement consensuelle. La polarité inaugurale est fortement associée à la polarité prédominante. La polarité dépressive prédominante définit clairement un important sous-groupe de patients à haut risque suicidaire. Ce sous-groupe semble être identifié plus tardivement ; il mime probablement pendant plusieurs années un trouble unipolaire avant que ne survienne le premier épisode d'excitation pathologique.

RÉFÉRENCES

1. ASSOCIATION AMÉRICAINE DE PSYCHIATRIE. Manuel diagnostique et statistiques des troubles mentaux, 4^e éd., texte révisé, 2000. Traduction de l'anglais coordonnée par JD Guelfi. Paris, Masson, 2003, 1 064 pages.
2. ANGST J. The course of affective disorders. II. Typology of bipolar manic-depressive illness. *Arch Psychiatr Nervenkr*, 1978, 226 : 65-73.
3. BALDESSARINI RJ, TONDO L, DAVIS P et al. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment : a meta-analytic review. *Bipolar Disord*, 2006, 8 : 625-639.
4. COLOM F, VIETA E. The road to DSM-V. Bipolar disorder episode and course specifiers. *Psychopathology*, 2009, 42 : 209-218.
5. COLOM F, VIETA E, SANCHEZ-MORENO J et al. Group psychoeducation for stabilised bipolar disorders : 5-year outcome of a randomised clinical trial. *Br J Psychiatry*, 2009, 194 : 260-265.
6. COLOM F, VIETA E, DABAN C et al. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2006, 93 : 13-17.
7. DABAN C, COLOM F, SANCHEZ-MORENO J et al. Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder. *Compr Psychiatry*, 2006, 47 : 433-437.
8. GHAEMI SN, KO JY, GOODWIN FK. "Cade's disease" and beyond : misdiagnosis, antidepressant use, and a proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry*, 2002, 47 : 125-134.
9. GOIKOLEA JM, COLOM F, MARTINEZ-ARAN A et al. Clinical and prognostic implications of seasonal pattern in bipolar disorder : a 10-year follow-up of 302 patients. *Psychol Med*, 2007, 37 : 1595-1599.
10. GONZALEZ-PINTO A, ALBERICH S, BARBEITO S et al. Different profile of substance abuse in relation to predominant polarity in bipolar disorder : the Vitoria long-term follow-up study. *J Affect Disord*, 2010, 124 : 250-255.
11. GRUNZE HC. Switching, induction of rapid cycling, and increased suicidality with antidepressants in bipolar patients : fact or overinterpretation ? *CNS Spectr*, 2008, 13 : 790-795.
12. HENRY C, ETAIN B. New ways to classify bipolar disorders : going from categorical groups to symptom clusters or dimensions. *Curr Psychiatry Rep*, 2010, 12 : 505-511.
13. Leboyer M, Kupfer DJ. Bipolar disorder : new perspectives in health care and prevention. *J Clin Psychiatry*, 2010, 71 : 1689-1695.
14. MAZZARINI L, PACCHIAROTTI I, COLOM F et al. Predominant polarity and temperament in bipolar and unipolar affective disorders. *J Affect Disord*, 2009, 119 : 28-33.
15. NOVICK DM, SWARTZ HA, FRANK E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder : a review and meta-analysis of the evidence. *Bipolar Disord*, 2010, 12 : 1-9.
16. OSHER Y, YAROSLAVSKY Y, EL-ROM R, BELMAKER RH. Predominant polarity of bipolar patients in Israel. *World J Biol Psychiatry*, 2000, 1 : 187-189.
17. PERLIS RH, DELBELLO MP, MIYAHARA S et al. Revisiting depressive-prone bipolar disorder : polarity of initial mood episode and disease course among bipolar I systematic treatment enhancement program for bipolar disorder participants. *Biol Psychiatry*, 2005, 58 : 549-553.

18. POPOVIC D, REINARES M, GOIKOLEA JM et al. Polarity index of pharmacological agents used for maintenance treatment of bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2012, 22 : 339-346.
19. ROSA AR, ANDREAZZA AC, KUNZ M et al. Predominant polarity in bipolar disorder : diagnostic implications. *J Affect Disord*, 2008, 107 : 45-51.
20. SCETBON R. Analyse de la polarité prédominante dans le trouble bipolaire. Thèse de médecine, Créteil, université Paris Est, 2011.
21. SEVERUS WE, KLEINDIENST N, EVONIUK G 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 : 466-470.
22. SCOTT J, ETAIN B. [Which psychosocial interventions in bipolar depression ?] *Encéphale*, 2011, 37 (Suppl. 3) : S214-S217.
23. VIETA E, BERK M, WANG W et al. Predominant previous polarity as an outcome predictor in a controlled treatment trial for depression in bipolar I disorder patients. *J Affect Disord*, 2009, 119 : 22-27.
24. YATHAM LN, KENNEDY SH, O'DONOVAN C 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) : S5-69.

LA PÉRIODE INTERCRITIQUE : UNE PHASE D'EUTHYMIE ?

.....

F. Chevrier

Les troubles bipolaires sont définis à l'heure actuelle uniquement par l'alternance d'épisodes thymiques majeurs (maniaques, hypomaniaques, mixtes ou dépressifs) de manière cyclique et récidivante, entrecoupés par des intervalles libres. Cette dernière notion avait été introduite par Jean-Pierre Falret au milieu du XIX^e siècle, qui en avait fait la pierre angulaire de ce qu'il appelait la « folie circulaire ». À la même époque, Jules Baillarger définissait la « folie à double forme » par des phases de rémission partielle entre les attaques. Ce dernier soupçonnait ainsi la persistance d'une symptomatologie résiduelle entre les épisodes. Puis, cette période appelée « euthymique », « normothymique » ou « intercritique » a longtemps été négligée, la majorité des études portant sur les épisodes proprement dits. Ces dernières années, faisant le constat qu'une meilleure connaissance du fonctionnement des sujets pendant cette période pourrait donner des informations sur ce qui fait le lit des décompensations thymiques, de nombreux auteurs ont tenté de mieux la caractériser. Celle-ci est-elle véritablement un intervalle libre de tout symptôme thymique ? Ou bien persiste-t-il une symptomatologie résiduelle et d'éventuels déficits sur plusieurs dimensions ?

SYMPTOMATOLOGIE RÉSIDUELLE

Définitions

La prise en charge d'un patient souffrant d'un épisode thymique vise à obtenir successivement une réponse, puis une rémission et enfin une guérison de l'épisode. La réponse est classiquement définie par l'amélioration de 50 p. 100 de la sévérité des

symptômes thymiques, évaluée par la *Young mania rating scale* (YMRS) pour le versant maniaque et par la *Montgomery-Asberg depression rating scale* (MADRS) ou la *Hamilton depression rating scale* à 17 items (HDRS-17) pour le versant dépressif [30]. La rémission syndromique est obtenue lorsque les critères DSM-IV d'épisodes thymiques ne sont plus remplis (depuis 2 semaines) et en l'absence de symptômes thymiques majeurs. La rémission symptomatique est, quant à elle, définie de manière psychométrique, avec un score YMRS inférieur à 5 et un score MADRS ou HDRS inférieur à 6 [30]. La quasi-absence de symptômes thymiques pendant au moins 8 semaines caractérise la guérison de l'épisode. Une rechute est définie par la survenue d'un nouvel épisode après avoir obtenu la rémission (période de continuation du traitement). Une récidive est définie par la survenue d'un nouvel épisode après avoir obtenu le rétablissement (période de maintien du traitement) [30].

Certains patients peuvent remplir les critères de rémission syndromique, sans remplir les critères de rémission symptomatique. En effet, ils ne remplissent pas les critères DSM-IV d'épisode thymique mais les scores psychométriques révèlent la persistance d'une symptomatologie « sub-syndromique » ou « résiduelle ». Les scores à la HDRS-17 ou à la MADRS sont alors compris entre 8 et 14 pour le versant dépressif. Pour le versant maniaque, les scores à la YMRS sont compris entre 8 et 14 [30].

Pour évaluer le niveau de fonctionnement d'un patient bipolaire en phase euthymique, l'International Society for Bipolar Disorders (ISBD) recommande d'utiliser l'échelle FAST (*functionning assessment short test*), évaluant des domaines tels que le fonctionnement cognitif, les loisirs, les relations interpersonnelles et l'autonomie [30]. Un retour au niveau de

fonctionnement précédant l'épisode définit la rémission fonctionnelle.

Impact de la symptomatologie résiduelle

Le poids de la symptomatologie résiduelle dans la trajectoire des patients souffrant d'un trouble bipolaire a fait l'objet de plusieurs études récentes. Une étude prospective évaluant sur plusieurs années l'état thymique de 146 patients bipolaires a montré qu'ils étaient symptomatiques environ 47 p. 100 du temps, avec respectivement 11,2 p. 100 de temps syndromique et 29,9 p. 100 de temps sub-syndromiques ou résiduels [13]. Il apparaît dans cette étude que le retentissement des symptômes résiduels est équivalent à celui des formes syndromiques. Plusieurs autres études ont montré des temps symptomatiques d'environ 50 p. 100 avec une forte proportion de temps sub-syndromique [12, 15].

Caractéristiques des patients présentant des symptômes résiduels

J.-M. Azorin et al. ont comparé les caractéristiques démographiques, cliniques et évolutives de 722 patients asymptomatiques en période intercritique avec celles de 259 patients présentant des symptômes résiduels au cours de la même période [3]. Sur le plan clinique, ils ont retrouvé significativement plus d'épisodes maniaques avec caractéristiques psychotiques chez les patients présentant des symptômes résiduels (OR : 1,79 ; IC 95 p. 100 : 1,25-2,55) ainsi que des durées d'épisodes longues (> 1 mois) plus fréquentes (OR 1,44 ; IC 95 p. 100 : 1,08-1,91). Dans ce même groupe était retrouvé plus fréquemment des co-morbidités addictives (OR : 1,44 ; IC 95 p. 100 : 0,85-2,44) et anxieuses à type de trouble panique (OR : 2,22 ; IC 95 p. 100 : 1,25-3,93) et d'anxiété généralisée (OR : 1,60 ; IC 95 p. 100 : 1,14-2,24). Enfin, le délai moyen avant l'instauration du premier thymorégulateur était significativement plus important chez les patients présentant des symptômes résiduels (10,4 versus 7,2 années). Afin d'expliquer ces résultats, les auteurs soulèvent deux hypothèses :

- une hypothèse reposant sur une cascade d'événements : les symptômes résiduels sont la conséquence d'épisodes thymiques prolongés, épisodes favorisés par la présence de co-morbidités. La présence d'une symptomatologie résiduelle favoriserait à son tour la survenue de nouveaux épisodes, nécessitant un

nombre croissant d'hospitalisations, diminuant ainsi le fonctionnement social du patient et augmentant le risque de récurrences puis de symptômes résiduels intercritiques ;

- une autre hypothèse reposant sur le phénomène de *sensitization* ou *kindling-like* dans le cadre de formes particulières du trouble bipolaire : « le trouble bipolaire à début précoce ». L'âge de début précoce du trouble et l'absence de mise en place rapide d'un traitement « neuroprotecteur » seraient à l'origine de séquelles neurologiques favorisant la progression rapide du trouble, majorant ainsi la détérioration clinique.

Symptômes résiduels et rechute

R. Perlis et al. ont mesuré l'impact des symptômes résiduels maniaques sur les récurrences de 1 469 patients atteints de trouble bipolaire de type I inclus dans l'étude STEP-BD (*systematic enhancement for bipolar disorder*), suivis de manière prospective pendant 2 ans. Ils ont évalué le délai de récurrence thymique (manie, hypomanie ou dépression) après l'obtention d'un rétablissement en fonction de la présence d'une symptomatologie résiduelle [20]. Il apparaît que, en présence d'au moins deux symptômes résiduels maniaques, le risque de récurrence dépressive est majoré de 20 p. 100 et le risque de récurrence maniaque est majoré de 31 p. 100. Ainsi la présence de deux symptômes maniaques ou plus réduit-elle significativement le délai avant une récurrence thymique et chaque symptôme résiduel maniaque supplémentaire accroît-il de 20 p. 100 le risque de récurrence thymique [20].

Afin de déterminer si la présence de symptômes résiduels chez des patients en rémission est associée à un risque accru de rechute comparé à des patients en rémission asymptomatique, L. Judd et al. ont suivi prospectivement 223 patients souffrant d'un trouble bipolaire de type I ou II pendant une durée médiane de 17 ans [14]. Il apparaît, dans cette étude, que le temps médian de récurrence d'un épisode est 5 fois plus court chez les patients présentant des symptômes résiduels (24 versus 123 semaines).

Finalement, il apparaît que les symptômes résiduels ont un impact considérable sur l'évolution du trouble bipolaire. Ils diminuent d'un facteur 2 à 4 la durée de la période intercritique et représentent un handicap fonctionnel majeur pour ces patients [19].

Symptômes résiduels et handicap fonctionnel

Il est, à présent, clairement établi que les symptômes résiduels sont un facteur prédictif de rechutes, de troubles relationnels dans le couple et de difficultés

à la reprise d'une activité professionnelle [18]. Dès 1974, après avoir suivi prospectivement pendant 5 ans des patients bipolaires suite à une hospitalisation, G. Carlson et al. avaient mis en évidence que 38 p. 100 d'entre eux conservaient des difficultés socioprofessionnelles [5]. Une autre étude a montré que 33 p. 100 de ces patients avaient de faibles rendements professionnels et 24 p. 100 étaient en situation d'incapacité professionnelle [32]. Plus récemment, M. Tohen et al. ont suivi, de manière prospective, des patients suite à une hospitalisation pour un premier épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques. La majorité d'entre eux atteignaient les critères de rémission symptomatique (97 p. 100) au cours des 2 ans de suivi. Mais une majorité de patients (57 à 75 p. 100) ne répondaient pas aux critères de rémission fonctionnelle 1 à 2 ans après l'hospitalisation, même en cas de premier épisode [29]. Une étude, aux résultats concordants, a montré qu'un an après un épisode maniaque, 28 à 68 p. 100 des patients présentaient des difficultés professionnelles et 21 p. 100 étaient dans l'incapacité de reprendre leur activité professionnelle [9]. De plus, des auteurs suggèrent que ce handicap professionnel, social mais aussi familial s'aggrave avec le temps [6].

Des facteurs prédictifs de mauvais fonctionnement sur l'ensemble de ces domaines ont pu être mis en évidence [25]. Ainsi, sur le plan clinique, l'âge de début précoce de la maladie, les épisodes mixtes, un nombre élevé d'hospitalisations, des antécédents de tentative de suicide et certaines co-morbidités sont-ils autant de facteurs de mauvais pronostic fonctionnel. Parmi ceux-ci, on retrouve le nombre élevé de rechutes et la présence de symptômes sub-syndromiques. Les auteurs précisent l'impact de ces derniers facteurs sur plusieurs dimensions : la santé somatique, le sommeil, les cognitions et les émotions.

RÉACTIVITÉ ÉMOTIONNELLE EN PÉRIODE INTERCRITIQUE

Des auteurs ont proposé d'aborder la période intercritique à travers une approche dimensionnelle se résumant à une composante comportementale simple. Pendant plusieurs années, les dimensions explorées chez les sujets bipolaires étaient principalement l'impulsivité et la recherche de sensations. Ces auteurs ont, quant à eux, exploré une dimension émotionnelle comme caractéristique potentielle des sujets vulnérables aux troubles thymiques.

Le modèle de Davidson stipule que, face à un stimulus direct, le seuil de réponse émotionnelle diffère d'un individu à l'autre, suggérant l'existence d'un continuum au sein de la population générale [16]. Ainsi, des individus hyper-réactifs pourraient répondre à des stimuli mineurs tandis que les sujets moins réactifs n'auraient pas de réponse pour ces mêmes stimulations. La question posée est de savoir si les patients bipolaires se situent dans les mêmes échelles de réponse ou bien s'il existe une réactivité émotionnelle particulière pouvant être en lien avec la vulnérabilité à présenter des épisodes thymiques.

C. Henry et al. ont évalué la réactivité émotionnelle à partir de deux autoquestionnaires et comparé des sujets bipolaires normothymiques à des sujets témoins indemnes de troubles de l'humeur [11]. L'AIM (*affective intensity measure*) évaluait l'intensité de la réponse émotionnelle lors de situations banales de la vie courante. L'ALS (*affective lability scale*) explorait la variabilité émotionnelle au cours d'une même journée ou sur des périodes très courtes ne pouvant pas répondre aux critères d'épisode thymique. Cette étude a mis en évidence des scores beaucoup plus élevés aux deux échelles chez les patients bipolaires, rendant compte d'une plus grande réactivité émotionnelle [11] :

- d'une part, une réponse émotionnelle plus forte aux stimulations environnementales ;
- d'autre part, une plus grande labilité émotionnelle au cours de la journée.

De plus, chez les sujets bipolaires, il existait une forte corrélation entre l'intensité émotionnelle et le nombre d'épisodes thymiques survenus au cours de la vie. Une plus grande réactivité émotionnelle engendre-t-elle un plus grand nombre d'épisodes ou les épisodes successifs aggravent-ils la réactivité émotionnelle ?

Un âge de début précoce chez les patients ayant les scores les plus élevés aux deux échelles incite les auteurs à privilégier la première hypothèse. Cette étude a donc mis en évidence que les troubles bipolaires ne sont pas circonscrits aux seuls épisodes mais qu'ils sont aussi caractérisés par des dimensions émotionnelles entre les épisodes. La labilité émotionnelle et l'intensité des affects pourraient être un marqueur global d'hyper-réactivité émotionnelle, précipitant les rechutes.

Partant de cette hypothèse, K. M'Baïlara et al. ont réalisé une étude d'induction émotionnelle en laboratoire sur 145 sujets (90 témoins et 55 patients bipolaires normothymiques) [17]. Cette étude consistait à présenter un set de 18 images à tonalités positives, négatives ou neutres (6 de chaque). Puis, à l'aide du *self-assessment manikin test* (échelle de Lickert allant de

1 à 9), les auteurs ont mesuré et comparé l'évaluation subjective faite par les patients et les témoins, de la valence attribuée aux images (plaisante, neutre ou déplaisante) et de l'intensité émotionnelle déclenchée (*arousal*) par celles-ci. Les patients bipolaires normothymiques attribuaient en moyenne la même valence et la même réactivité émotionnelle que les témoins face aux images positives et négatives. En revanche, les images neutres étaient évaluées comme étant plus plaisantes et plus émouvantes par les patients bipolaires normothymiques que par les témoins. Ces résultats vont dans le même sens que ceux de l'étude précédente, suggérant que les patients bipolaires en phase de normothymie aient une hyper-réactivité émotionnelle qui se manifeste particulièrement en situation neutre.

Des études d'imagerie cérébrale viennent soutenir cette hypothèse. Chez les patients bipolaires, l'imagerie retrouve d'une part une hyper-activation du réseau d'identification et de production des émotions (cortex préfrontal ventrolatéral, subgénéral et orbitofrontal, ainsi que l'amygdale et l'hippocampe), d'autre part une hypo-activité du réseau contrôlant et limitant les émotions (cortex préfrontal dorsolatéral, cingulaire dorsal et pariétal) [21]. Ainsi existerait-il un défaut de régulation entre ces deux réseaux chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire. Une étude récente d'imagerie par résonance magnétique (IRM) fonctionnelle a été menée chez des patients bipolaires en phase intercritique. Cette étude compare l'activation de régions cérébrales à diverses expressions faciales chez 20 patients bipolaires de type I, 20 parents sains de premier degré de patients souffrants d'un trouble bipolaire de type I et 20 volontaires sains. L'IRM fonctionnelle retrouve une activation excessive des régions corticales préfrontales médianes et sous-corticales (amygdale et putamen) aux expressions faciales de peur et de bonheur chez les patients bipolaires euthymiques, mais également chez leurs parents de premier degré non atteints [28]. Ainsi l'imagerie cérébrale semble-t-elle confirmer une sensibilité accrue aux stimuli émotionnels chez les patients bipolaires en phase euthymique.

Cette vulnérabilité, pouvant être sous-tendue par des facteurs génétiques, pourrait représenter des endophénotypes de la maladie, c'est-à-dire des traits retrouvés chez les patients et leurs apparentés sains.

TROUBLES COGNITIFS

L'existence de déficits cognitifs durant les phases aiguës du trouble bipolaire a été démontrée par

plusieurs études [22]. Ainsi les phases dépressives s'accompagnent-elles d'altérations cognitives dans plusieurs domaines, notamment l'attention, la mémoire, la vitesse de traitement et certaines fonctions exécutives [10]. L'étude de ces déficits au cours de la période intercritique a longtemps produit des résultats difficilement interprétables du fait de facteurs de confusion influençant les performances cognitives (symptômes résiduels, polarité du dernier épisode...) [22]. Mais des méta-analyses récentes suggèrent que ces déficits persistent au-delà de l'épisode thymique, en particulier dans les domaines de l'attention soutenue, de la mémoire verbale et de certaines fonctions exécutives (flexibilité cognitive et fluence verbale) [1, 4, 23, 31]. Ces déficits seraient plus importants chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire de type I, comparativement aux patients souffrant d'un trouble bipolaire de type II. La séquence d'apparition entre le trouble bipolaire et les altérations cognitives reste mal définie. La présence de déficits dans certains domaines cognitifs avant ou dès le début de la maladie suggère qu'ils représentent un marqueur de vulnérabilité vis-à-vis du trouble [8, 23]. D'autres altérations cognitives seraient en relation avec l'évolution du trouble [8, 23]. La sévérité du déclin cognitif serait ainsi liée à la durée d'évolution de la maladie, au nombre d'épisodes maniaques et à la présence de caractéristiques psychotiques lors des épisodes [1, 2, 7, 26]. La physiopathologie évolutive du trouble altérerait ainsi les tissus cérébraux, suggérant une « neurotoxicité » des épisodes thymiques [22].

Par ailleurs, ces déficits cognitifs ont un impact majeur sur le fonctionnement socioprofessionnel et la compliance au traitement pharmacologique et non médicamenteux [25, 33]. En phase euthymique, jusqu'à 80 p. 100 des patients souffrant d'un trouble bipolaire ont un fonctionnement psychosocial altéré, dans des domaines aussi variés que les loisirs, les relations interpersonnelles, l'autonomie ou le fonctionnement cognitif [24]. Une étude menée entre 2004 et 2006, comparant la population générale à un échantillon de patients bipolaires, rapportait que la limitation principale rapportée par ces patients relevait du domaine cognitif, dans des situations sociales et professionnelles [27].

Finalement, il apparaît qu'au-delà des épisodes caractérisés de manie ou de dépression, subsistent de manière plus ou moins chronique chez la plupart des sujets des éléments sub-syndromiques. Ces éléments thymiques « a minima » peuvent être des résidus de l'épisode précédent. Mais on doit se poser la question de savoir s'il ne s'agit pas de symptômes

prodromiques d'un épisode à venir ou encore l'expression d'effets iatrogènes. Ces symptômes pourraient aussi être en partie dus à une hyper-réactivité émotionnelle de base et faire ainsi partie intégrante de la maladie, tout comme certains déficits cognitifs. L'ensemble de ces aspects doit être pris en compte dans la prise en charge thérapeutique du patient, au regard du handicap fonctionnel qu'ils représentent. Ainsi, stabiliser l'humeur et prévenir les rechutes est nécessaire mais pas suffisant. Il est impératif de dépister les symptômes résiduels, les déficits cognitifs ainsi que les co-morbidités, puis de proposer une prise en charge spécifique pour chacun. Le développement de modules spécifiques de remédiation cognitive peut notamment se révéler intéressant pour la prise en charge de certains déficits cognitifs. L'ensemble de la prise en charge doit viser à préserver le fonctionnement global de ces patients.

RÉFÉRENCES

- ARTS B, JABBE N, KRABBENDAM L, VAN OS J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med*, 2008, 38 : 771-785.
- ARTS B, JABBE N, KRABBENDAM L, VAN OS J. A 2-year naturalistic study on cognitive functioning in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 2011, 123 : 190-205.
- AZORIN JM, KALADJIAN A, BESNIER N et al. "Folie circulaire" vs "folie a double forme" : contribution from a French national study. *Eur Psychiatry*, 2011, 26 : 375-380.
- BORA E, YUCEL M, PANTELIS C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder : a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord*, 2009, 113 : 1-20.
- CARLSON GA, KOTIN J, DAVENPORT YB, ADLAND M. Follow-up of 53 bipolar manic-depressive patients. *Br J Psychiatry*, 1974, 124 : 134-139.
- CORYELL W, SCHEFTNER W, KELLER M et al. The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *Am J Psychiatry*, 1993, 150 : 720-727.
- ELSHAHAWI HH, ESSAWI H, RABIE MA et al. Cognitive functions among euthymic bipolar I patients after a single manic episode versus recurrent episodes. *J Affect Disord*, 2011, 130 : 180-191.
- FERRIER IN, THOMPSON JM. Cognitive impairment in bipolar affective disorder : implications for the bipolar diathesis. *Br J Psychiatry*, 2002, 180 : 293-295.
- GOETZ I, TOHEN M, REED C et al. Functional impairment in patients with mania : baseline results of the EMBLEM study. *Bipolar Disord*, 2007, 9 : 45-52.
- GOLDBERG JF, CHENGAPPA KN. Identifying and treating cognitive impairment in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2009, 11 (Suppl. 2) : 123-137.
- HENRY C, VAN DEN BULKE D, BELLIVIER F et al. Affective lability and affect intensity as core dimensions of bipolar disorders during euthymic period. *Psychiatry Res*, 2008, 159 : 1-6.
- JOFFE RT, MACQUEEN GM, MARRIOTT M, TREVOR YOUNG L. A prospective, longitudinal study of percentage of time spent ill in patients with bipolar I or bipolar II disorders. *Bipolar Disord*, 2004, 6 : 62-66.
- JUDD LL, AKISKAL HS, SCHEFFLER PJ et al. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders : a prospective, comparative, longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*, 2005, 62 : 1322-1330.
- JUDD LL, SCHEFFLER PJ, AKISKAL HS et al. Residual symptom recovery from major affective episodes in bipolar disorders and rapid episode relapse/recurrence. *Arch Gen Psychiatry*, 2008, 65 : 386-394.
- KUPKA RW, ALTSHULER LL, NOLEN WA et al. Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disord*, 2007, 9 : 531-535.
- LEIBENLUFT E, CHARNEY DS, PINE DS. Researching the pathophysiology of pediatric bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 2003, 53 : 1009-1020.
- M'BAÏLARA K, CHEVRIER F, DUTERTRE T et al. [Emotional reactivity in euthymic bipolar patients.] *Encéphale*, 2009, 35 : 484-490.
- MARANGELL LB, DENNEHY EB, MIYAHARA S et al. The functional impact of subsyndromal depressive symptoms in bipolar disorder : data from STEP-BD. *J Affect Disord*, 2009, 114 : 58-67.
- MORRIS R. Clinical importance of inter-episode symptoms in patients with bipolar affective disorder. *J Affect Disord*, 2002, 72 (Suppl. 1) : S3-S13.
- PERLIS RH, OSTACHER MJ, PATEL JK et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder : primary outcomes from the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry*, 2006, 163 : 217-224.
- PHILLIPS ML, LADOUCEUR CD, DREVETS WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation : implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 2008, 13 : 829, 833-857.
- RAUST A, BELLIVIER F. [Cognitive disturbances and bipolar depression]. *Encéphale*, 2011, 37 (Suppl. 3) : S191-S195.
- ROBINSON LJ, FERRIER IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder : a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord*, 2006, 8 : 103-116.
- ROSA AR, REINARES M, FRANCO C et al. Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar Disord*, 2009, 11 : 401-409.
- SANCHEZ-MORENO J, MARTINEZ-ARAN A, TABARES-SEISDEDOS R et al. Functioning and disability in bipolar disorder : an extensive review. *Psychother Psychosom*, 2009, 78 : 285-297.
- SCHULZE KK, WALSHE M, STAHL D et al. Executive functioning in familial bipolar I disorder patients and their unaffected relatives. *Bipolar Disord*, 2011, 13 : 208-216.
- SHIPPEE ND, SHAH ND, WILLIAMS MD et al. Differences in demographic composition and in work, social, and functional limitations among the populations with unipolar depression and bipolar disorder : results from a nationally

- representative sample. *Health Qual Life Outcomes*, 2011, 9 : 90.
28. SURGULADZE SA, MARSHALL N, SCHULZE K et al. Exaggerated neural response to emotional faces in patients with bipolar disorder and their first-degree relatives. *Neuroimage*, 2010, 53 : 58-64.
29. TOHEN M, ZARATE CA, JR, HENNEN J et al. The McLean-Harvard First-Episode Mania Study : prediction of recovery and first recurrence. *Am J Psychiatry*, 2003, 160 : 2099-2107.
30. TOHEN M, FRANK E, BOWDEN CL 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 : 453-473.
31. TORRES IJ, BOUDREAU VG, YATHAM LN. Neuro-psychological functioning in euthymic bipolar disorder : a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 2007, 434 : 17-26.
32. TSUANG MT, WOOLSON RF, FLEMING JA. Long-term outcome of major psychoses. I. Schizophrenia and affective disorders compared with psychiatrically symptom-free surgical conditions. *Arch Gen Psychiatry*, 1979, 36 : 1295-1301.
33. YATES DB, DITTMANN S, KAPCZINSKI F, TRENTINI CM. Cognitive abilities and clinical variables in bipolar I depressed and euthymic patients and controls. *J Psychiatr Res*, 2011, 45 : 495-504.

TROUBLES BIPOLAIRES À CYCLES RAPIDES

.....

C. Gay, M. Masson et F. Bellivier

Le trouble bipolaire à cycles rapides (TBCR) reste une entité mal définie, qui peut survenir au début de l'évolution de la maladie ou au contraire s'inscrire dans la chronicité de celle-ci et en constituer l'une des complications majeures. Les cycles rapides peuvent être spontanés, accélérés par des substances psycho-actives ou induits par celles-ci. La mauvaise réponse thérapeutique du TBCR n'est pas spécifique au lithium, mais concerne l'ensemble de la classe des stabilisateurs de l'humeur. Sa prévalence est probablement surévaluée en raison de son caractère fréquent mais souvent transitoire. Il concernerait plus particulièrement les troubles bipolaires à polarité dépressive prédominante et les formes circulaires (c'est-à-dire sans intervalle libre). Les facteurs étiologiques les plus souvent identifiés seraient d'origine iatrogène. Leur prise en charge implique des mesures spécifiques et repose à la fois sur la prescription d'un ou plusieurs stabilisateurs de l'humeur, l'arrêt des antidépresseurs, l'application de règles d'hygiène de vie et le recours à des approches psychosociales et psychothérapeutiques de type IPSRT (*interpersonal social rhythm therapy*) ou TCC (thérapie cognitivo-comportementale) et parfois à l'usage des ECT (électroconvulsivothérapie). L'information du patient et des proches reste une étape incontournable ; elle constitue le soubassement d'une triple alliance où l'accompagnement et le maintien de l'espoir tiennent une place de grande importance. Le taux de résistance reste élevé et justifie une évaluation à la fois psychiatrique et somatique complète.

DÉFINITION

D. Dunner et R. Fieve [26] avaient identifié chez des patients qui montraient une mauvaise réponse aux sels de lithium un sous-groupe caractérisé par une fréquence élevée de cycles (au moins 4 épisodes

thymiques par an). Le choix de la limite à 4 avait été déterminé de manière arbitraire afin d'avoir une population plus importante de patients [9]. Dans ce sous-groupe, le lithium ne prévenait pas les récurrences, mais un effet sur l'intensité de la symptomatologie était constaté. Quarante ans après l'élaboration de cette première définition, il s'avère que la pharmacorésistance concerne l'ensemble des stabilisateurs de l'humeur. En 1974, le lithium était le seul représentant de la classe des thymorégulateurs, le valpromide n'avait pas fait la preuve de son efficacité dans des études contrôlées. La délimitation à 4 épisodes a été reprise par l'ensemble des cliniciens jusqu'à la cinquième édition du DSM [3]. Les formes à cycles rapides concernent aussi bien les troubles bipolaires de type I que ceux de type II. Un délai de 2 mois d'intervalle libre entre les épisodes est nécessaire pour poser le diagnostic sauf en cas de virage de l'humeur. Les épisodes peuvent être hypomaniaques, maniaques, dépressifs ou mixtes (définis selon les critères cliniques habituels du DSM). Une proportion élevée de cycles rapides ne répond pas à ces critères, en particulier en ce qui concerne la durée des intervalles libres ou des épisodes eux-mêmes. Ils sont regroupés dans les troubles bipolaires non spécifiés (*not otherwise specified* [NOS]).

Des formes ultrarapides (plus de 8 épisodes par an) ont été décrites jusqu'à une inversion thymique quotidienne au même titre que des formes ultradiennes dont le cycle est inférieur à 24 heures [46]. La distinction avec les états mixtes est loin d'être clairement définie. Il en est de même pour les troubles dysphoriques présents dans les troubles de la personnalité de type *borderline* [9].

La distinction avec le trouble cyclothymique repose essentiellement sur l'intensité de la symptomatologie maniaque (pour les troubles bipolaires de type I) et dépressives (pour les troubles bipolaires de type II).

DONNÉES HISTORIQUES

Les premières descriptions des formes récurrentes avec inversion rapide sont attribuées à plusieurs cliniciens français [31] : Falret père (Jean-Pierre) et fils (Jules), Ballet, Marcé... Il était décrit que ces formes pouvaient être précédées par une évolution circulaire ou rémittente, c'est-à-dire sans intervalle libre. Le cas de « Mlle X » que Jules Baillarger [7] décrit comme étant « le point de départ de toutes [ses] recherches » sur la folie à double forme est à cet égard exemplaire. « Mlle X., âgée aujourd'hui de 28 ans, a eu plusieurs accès de manie de 16 à 18 ans. Après être restée bien portante pendant trois ans, elle éprouve une rechute, et depuis lors sa maladie n'a plus cessé ». Elle présente toutes les caractéristiques du TBCR actuel : une mélancolie pendant 15 jours suivie d'une manie puis d'un intervalle libre de 15 jours à 3 mois avant la rechute sur le même mode. De plus il s'agit d'une femme, son trouble est à début précoce et la séquence évolutive est dépression-manie-intervalle libre. Dans ce même article, J. Baillarger précise qu'il « y a, d'ailleurs, des accès de folie à double forme beaucoup plus courts dans lesquels les deux périodes ne se prolongent pas au-delà de six à huit jours » [7]. Antoine Ritti [68], son élève, dans son fameux traité, présente une observation (XLIV) d'A. Brierre de Boismont intitulée « folie à double forme de type circulaire » (c'est-à-dire sans intervalle libre), « à période de trois jours ». Une dizaine de cas ont été publiés dans la littérature dans la première partie du xx^e siècle. Ces observations cliniques antérieures à la révolution thérapeutique valident les concepts de cycles rapides et ultrarapides spontanés. Mais c'est uniquement à E. Kraepelin [45] que les auteurs anglo-saxons se réfèrent lorsque l'historique de ces formes de troubles bipolaires est abordé...

PRÉVALENCE

La prévalence du TBCR est diversement appréciée dans la littérature. La majorité des études portent sur des populations suivies dans des centres spécialisés, ce qui surévalue très probablement les chiffres avancés. Il n'existe pas de données précises concernant la population générale. Une méta-analyse rapporte une moyenne de 16,3 p. 100 [60] chez des patients hospitalisés ou suivis en ambulatoire, chiffres qui correspondent à ceux rapportés dans la littérature [1, 15,

20, 41, 53, 65]. L'augmentation de la prévalence peut s'expliquer par une prescription plus importante des antidépresseurs et/ou par une plus grande évocation du TBCR (peut-être à la limite du surdiagnostic ?) [30]. Il n'existe pas d'étude évaluant la fréquence du TBCR en fonction des origines culturelles.

Le TBCR surviendrait préférentiellement chez la femme avec un sex-ratio de 2/3. Ces chiffres peuvent trouver une explication en raison de l'association prédominante avec la polarité dépressive du TBCR et du ratio plus élevé de la dépression chez la femme. 20 p. 100 des TBCR surviendraient d'emblée et préférentiellement en cas de polarité dépressive prédominante. Les avis divergent en ce qui concerne le type I ou II du trouble. Ils seraient plus fréquents dans les troubles TB II selon J. Calabrese et al. [19], plus souvent chez les TB I selon R. Kupka et al. [45] et enfin avec la même fréquence dans les deux types de trouble selon C. Schneck et al. [72].

CARACTÉRISTIQUES ÉVOLUTIVES

Âge de début

Ce n'est que récemment que l'âge de début précoce du trouble bipolaire (avant 21 ans) [19] a été corrélé à l'existence de cycles rapides alors qu'il était admis traditionnellement que les formes à cycles rapides concernaient principalement des populations plus âgées. Les formes prépubaires ou survenant au début de l'adolescence présenteraient certains caractères de gravité, dont la fréquence de cycles rapides, ultrarapides, voire ultradiens [12, 32]. Des maltraitances et abus sexuels sont retrouvés préférentiellement dans le TBCR [51].

D'autres caractéristiques sont fréquemment associées, comme l'impulsivité, les comportements antisociaux, la consommation de substances, les tentatives de suicide, les états mixtes ou la cyclicité ultrarapide et ultradienne [9].

Épisode index

Le plus souvent, le trouble serait inauguré par un épisode dépressif. La récente étude de J.-M. Azorin et al. [4] montrent qu'un épisode index dépressif est significativement corrélé avec l'apparition ultérieure de cycles rapides dans l'évolution morbide du trouble bipolaire.

Polarité dépressive

De même, il est constaté une prédominance des épisodes dépressifs, particulièrement au début de l'évolution du trouble [5].

Séquence évolutive

L'épisode dépressif inaugurerait le plus souvent le cycle [66] pour être suivi d'un épisode maniaque ou hypomaniaque puis d'un intervalle libre (DMI). Cette forme répondrait moins bien à la lithiothérapie. Les formes circulaires (ou rémittentes), c'est-à-dire sans intervalle libre, peuvent se compliquer d'une accélération des cycles, particulièrement en cas de prescription d'antidépresseurs tricycliques et noradrénergiques. Les formes à évolution indéterminée (sans périodicité régulière) et les formes MDI (manie-dépression-intervalle libre) seraient moins concernées par les cycles rapides. L'établissement d'une *life-chart* peut aider à identifier la nature et la fréquence des cycles en les rattachant éventuellement à des événements qui peuvent jouer un rôle de détonateur. L'aide de l'entourage est souvent indispensable pour compléter l'histoire de la maladie.

Abus de substances et addictions

La consommation d'alcool et d'autres toxiques (particulièrement les amphétaminiques et la cocaïne) peuvent favoriser l'émergence d'inversion thymique et l'accélération des cycles [28]. Le pouvoir dépressogène ou maniacogène des phases d'intoxication ou de sevrage peut être évoquée. L'action des toxiques peut aussi s'exercer de manière non spécifique en abaissant le seuil de déclenchement des épisodes.

Évolution et pronostic

Des études relativement anciennes [43, 69] montraient que les formes inaugurées par un épisode dépressif ou à polarité dépressive prédominante ou encore les séquences évolutives de type DMI (dépression-manie-intervalle libre) pouvaient évoluer vers des cycles rapides. La morbidité est principalement dépressive et il existe un risque élevé de suicide [20, 21]. Les épisodes dépressifs au cours des TBCR sont plus sévères [72] et plus difficiles à traiter [15]. Les intervalles libres seraient plus courts et les épisodes dépressifs seraient plus fréquents que les formes sans cycles rapides [5]. Plus récemment, G. Perugi et al.

[66] évoquent le rôle des antidépresseurs dans l'aggravation de l'évolution du TBCR. Mais ces données restent dans l'ensemble contradictoires. Les cycles rapides qui persistent se rencontreraient préférentiellement dans les formes DMI, les formes survenant sur des tempéraments hyperthymiques ou encore en cas de dépression agitée. Dans la majorité des cas, une évolution favorable est constatée à partir de la mise en place de stratégies thérapeutiques spécifiques dont l'abstention de prescription d'antidépresseurs. Il existe des controverses en ce qui concerne la compréhension de cette forme du trouble bipolaire. Selon W. Coryell et al. [21], celle-ci serait transitoire et préférentiellement observée au début de l'évolution alors que, pour A. Koukopoulos et al. [44], elle persisterait en moyenne 8 ans dans l'histoire de la maladie (selon les résultats d'une étude de suivi auprès de 109 patients).

Complications psychosociales

La stabilisation symptomatique n'est pas nécessairement corrélée à l'amélioration du fonctionnement global. Le TBCR est un sous-type associé à un handicap fonctionnel majeur. W. Coryell et al. [21] relèvent, à partir de leur *longitudinal interval follow-up examination instrument* (LIFE), une altération du fonctionnement, ce que confirment R. Kupka et al. [45] qui notent des scores plus faibles à l'échelle de *global assessment of functioning* chez les patients souffrant d'un TBCR.

La qualité de vie est une dimension peu évaluée dans les études. Il est admis que le trouble bipolaire est un véritable fléau qui retentit sur la qualité de vie du patient et de son entourage, principalement dans les formes à prédominance dépressive. Il serait logique d'admettre que le TBCR est encore plus concerné par les complications psychosociales [62].

FACTEURS ÉTIOPATHOGÉNIQUES

La recherche d'un ou de plusieurs facteurs étiologiques constitue une étape fondamentale de la prise en charge.

Facteurs de risque généraux

Les principaux facteurs de risque sont le sexe féminin, l'existence d'un trouble bipolaire de type II [47, 48] et l'âge de début précoce [21, 72].

Aspects génétiques

Il n'a pas été identifié de phénotype particulier pour le TBCR, hormis l'âge de début précoce [50]. Ces formes seraient associées également à des abus de substance, des tentatives de suicide et des troubles des conduites alimentaires [48, 49, 52]. M. Bauer et al., dans une revue complète de la littérature [9], ne retrouvent qu'une étude sur dix [42] montrant l'existence de formes familiales. Certains gènes candidats montreraient des associations préférentielles avec les TBCR, tels le promoteur du 5-HTT (5-HTTLPR) [24], et certains variants du gène codant la COMT (catécholamine-O-méthyl-transférase) [64], le BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) [33, 60].

Selon M. Fisfalen et al. [29], la fréquence des cycles serait le marqueur d'un trait d'origine familial. Chez les sujets sains, la privation de sommeil augmente l'expression du gène *P2RX7*. Mais dans cette situation, chez les patients bipolaires à cycles rapides, on observe une baisse de l'expression du polymorphisme *P2RX7* (allèle A rs2230912). Ces données récentes [6] plaident en faveur d'une altération de la régulation du système veille/sommeil chez les patients souffrant de TBCR.

Rôle des antidépresseurs

Bien que largement débattu, on a longtemps incriminé le rôle que les antidépresseurs tricycliques et noradrénergiques comme pouvant jouer un rôle dans l'accélération des cycles : leur fréquence pouvant être multipliée par 6. Plus récemment, des études qui rapportent des résultats contradictoires ont fait évoquer l'hypothèse d'une vulnérabilité prédisposante, plus particulièrement dans les formes à prédominance dépressive. Les antidépresseurs sérotoninergiques présenteraient un risque beaucoup plus faible d'accélérer la fréquence des cycles [2, 10, 36] que les tricycliques.

Pathologies neurologiques

Des cycles rapides survenant après un traumatisme crânien [79] ou une hémorragie cérébrale [13, 59, 61] ont été décrits. Des modifications neuro-anatomiques qui ne concernent que quelques observations isolées de cycles ultrarapides ont également été rapportées [9]. Il semble que la co-morbidité neurologique accélère les cycles quand le trouble bipolaire préexiste ou quand il est tout simplement associé.

Dans la sclérose en plaques, S. Cottrel et S. Willson [22] décrivent en 1923 la *dysphoria sclerotica* dont la sémiologie semble assez proche des cycles ultrarapides, voire ultradiens. De même, quand l'épilepsie [56] est associée aux troubles bipolaires, les cycles rapides semblent fréquents mais avec une intensité des cycles atténuée.

Dysthyroïdies associées

Des anomalies de l'axe thyroïdien ont été constatées dans ce trouble depuis qu'il a été individualisé [8, 23]. Les résultats des études sont contradictoires [35, 67] et ne permettent pas de retenir cette cause comme déterminante. Néanmoins, il est classique de rechercher systématiquement une hypothyroïdie en cas de TBCR.

Apnées du sommeil

La co-morbidité entre le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) et les troubles bipolaires n'avait fait l'objet que de rapports de cas isolés jusqu'à l'étude d'I. Soreca et al. [75] qui a recherché la prévalence du risque de SAS chez 72 patients souffrant d'un trouble bipolaire de type I, avec un indice de masse corporelle supérieur ou égal à 25 (c'est-à-dire atteints de surpoids, voire d'obésité), en rémission d'épisode thymique. À l'issue du passage du questionnaire de Berlin (qui a une bonne valeur prédictive de dépistage dans le SAS) et après les corrections statistiques nécessaires, près de la moitié des patients, 35 (1 homme pour 2 femmes), présentaient un très haut risque de SAS. Malheureusement les sujets souffrant de forme à cycles ultrarapides étaient exclus de l'étude et la fréquence des cycles n'était pas sélectionnée parmi les critères cliniques étudiés.

Pourtant S. Mc Elroy et al. [57] ont montré, dans leur étude sur la prévalence des troubles des conduites alimentaires chez 875 patients bipolaires (de types I et II), que 14,3 p. 100 des malades présentaient soit une alimentation compulsive (de type *binge eating*), soit des conduites boulimiques ou anorexiques. Les anomalies étaient corrélées au sexe féminin, au trouble bipolaire à début précoce, aux formes à cycles rapides, à l'obésité, aux tentatives de suicide, à l'abus de substances et à la dépendance alcoolique ; la plupart de ces items sont des facteurs de risque pour le SAS et sont présents dans le TBCR. Des travaux ultérieurs permettront peut-être de trouver une association entre le TBCR et le SAS...

Évaluation diagnostique

L'identification du TBCR repose, si l'on se réfère aux critères du DSM-5 sur l'existence d'au moins 4 épisodes séparés d'un intervalle libre de 2 mois sauf lorsqu'il existe une inversion thymique. L'intensité de la symptomatologie et la durée des épisodes sont les deux critères retenus par le DSM. Néanmoins, le TBCR reste très hétérogène dans son expression symptomatique et évolutive et il nous apparaît important de tenir compte d'autres caractéristiques cliniques afin de mieux préciser le diagnostic, prédire le pronostic et proposer une prise en charge personnalisée.

L'évaluation du tempérament et de la personnalité complète la démarche diagnostique avec notamment la recherche de l'existence d'un tempérament hyperthymique, cyclothymique ou dysthymique.

Les cycles rapides peuvent être difficiles à distinguer de l'état de dysphorie constaté dans le trouble *borderline* d'autant que la fréquente consommation de substances entretient les fluctuations thymiques. Cela concerne particulièrement les formes ultrarapides et les formes ultradiennes qui peuvent être confondues avec un état dysphorique. La fréquence de la co-morbidité entre la personnalité *borderline* et le trouble bipolaire rend cette évaluation encore plus difficile. L'hyperactivité émotionnelle à l'environnement constitue un critère discriminant peu fiable dans la mesure où il est présent dans les deux entités morbides sauf s'il est d'apparition ou d'aggravation récente. L'impulsivité, l'estime de soi défaillante, les comportements auto-agressifs, le mode de relation fusionnelle pourront orienter vers le diagnostic de personnalité *borderline*.

Ce bilan diagnostique sera complété par la recherche systématique des antécédents de maltraitance et d'abus sexuels et celle des indicateurs d'un mauvais équilibre de l'humeur [54] : de troubles cyclothymiques ou d'états sub-syndromiques, comme le trouble dépressif sub-syndromique chronique.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Le patient atteint d'un TBCR a fréquemment reçu de nombreux traitements, prescrits par différents médecins, spécialistes ou non. C'est lors de la reconstitution du parcours thérapeutique que la durée, la posologie de ces traitements et la qualité de l'observance doivent être réévaluées ainsi que des éventuelles automédications ou des périodes d'abus de substances.

La prise en charge du TBCR repose sur des stratégies thérapeutiques spécifiques qui s'inscrivent typiquement dans la démarche des soins personnalisés [55]. Il convient de tenir compte des caractéristiques cliniques, étiologiques, évolutives du trouble, de l'histoire du traitement, de la personnalité sous-jacente et de l'environnement du sujet. Cette prise en charge se situe à deux niveaux, l'un curatif et l'autre préventif. Elle intègre à la fois des traitements médicamenteux, psychothérapeutiques et psychosociaux. L'entourage est associé directement au programme de soins en prenant la précaution de ne pas lui attribuer une fonction de soignant. L'information du patient, son accompagnement et le maintien d'un espoir constituent les trois piliers de cette prise en charge qui s'inscrit dans le long terme en raison du caractère chronique du TBCR.

Après une enquête diagnostique la plus minutieuse et la plus complète possible, plusieurs étapes peuvent être individualisées pour optimiser la prise en charge thérapeutique du TBCR.

Première étape : élimination des facteurs générant ou entretenant le trouble

La recherche de thymo-analéptiques (comme les antidépresseurs, les psychostimulants, la caféine, les sympathomimétiques et les stéroïdes) doit être systématiquement effectuée. Il est conseillé de réduire progressivement les antidépresseurs plutôt que les interrompre brutalement, en raison du risque d'inversion thymique. Parallèlement, il est recommandé de réduire les activités psychosociales qui peuvent interférer avec les rythmes biologiques et plus particulièrement avec le sommeil (surcharge de travail, « séries télé », *jet-lag*). Enfin, il convient d'éliminer les causes médicales et de prendre en charge des abus de substance [71, 73].

Seconde étape : instauration ou optimisation d'un traitement stabilisateur

Le choix du traitement tient compte des caractéristiques du TBCR, de traits dominants de la personnalité et de l'état somatique. L'évaluation de l'effet thérapeutique doit porter sur une durée suffisante [73]. En cas de persistance des cycles, l'association de deux stabilisateurs (soit traditionnels ou l'association

à un antipsychotique atypique [APA]) sera envisagée. Il est classique de renoncer aux neuroleptiques d'ancienne génération qui peuvent avoir un effet dépressogène. Les traitements qui ont fait la preuve de leur efficacité seront privilégiés. Exceptionnellement, une triple association peut se discuter en tenant compte des risques d'interaction. Si les cycles rapides persistent, l'électroconvulsivothérapie reste une option de choix du fait de son action curative des épisodes maniaques et dépressifs et de son effet stabilisateur de l'humeur. Enfin, des traitements plus expérimentaux peuvent être envisagés. Les études évaluant l'efficacité des stabilisateurs de l'humeur dans les TBCR sont limitées en nombre car le trouble lui-même constitue le plus souvent un critère d'exclusion [55]. La revue systématique de l'équipe de L. Yatham [30] sur les traitements médicamenteux des TBCR a retenu 25 articles (sur 206 répertoriés) dont seulement 6 études randomisées contrôlées.

Sels de lithium

Malgré la description princeps de D. Dunner et R. Fieve [26], les sels de lithium s'avèrent avoir une efficacité dans les TBCR à la fois sur la durée [27] et la sévérité des épisodes [21]. En fait, le lithium semble avoir une efficacité comparable aux anticonvulsivants [30]. A. Koukopoulos et al. [43] signalaient dans une étude plus ancienne que la réponse au lithium était considérablement optimisée (16 à 78 p. 100) si l'anti-dépresseur était interrompu.

Anticonvulsivants

Plusieurs études ouvertes avaient montré une efficacité du valproate en cas de non-réponse à la lithothérapie dans le TBCR [71]. J. Calabrese et al. [16] ne relèvent pas de différence entre les patients traités par lithium et ceux par valproate. L'effet thérapeutique de la lamotrigine est constaté seulement dans les troubles bipolaires de type II à cycles rapides [18]. La carbamazépine n'a pas de propriété supérieure au lithium dans les cycles rapides, mais l'association de ces deux produits s'avérerait significativement plus efficace [25]. Il n'y pas de données en faveur d'une plus grande efficacité (à visée curative ou prophylactique) de l'association des anticonvulsivants entre eux par rapport à leur utilisation en monothérapie [30].

Antipsychotiques atypiques

Les résultats des études concernant les APA dans les cycles rapides s'avèrent plus prometteurs. Des résultats

significatifs ont été rapportés avec l'olanzapine [70], l'association olanzapine-fluoxétine [38], l'aripiprazole [36,39] et la quétiapine [14]. Selon la revue de K. Fountoulakis et al. [30], l'aripiprazole, l'olanzapine et la quétiapine sont efficaces dans le traitement curatif des épisodes des TBCR. Sur le plan prophylactique, l'utilisation de l'aripiprazole ou de l'olanzapine semble prometteuse. L'efficacité de la clozapine et celle de la rispéridone n'ont pas été démontrées [73].

Troisième étape : thérapies psychosociales

Plusieurs types d'approche psychothérapeutique et psychosociale [63] ont été évalués dans les troubles bipolaires. Ils sont particulièrement indiqués dans les TBCR en raison du maintien par le patient lui-même de facteurs d'entretien. L'IPSRT (*interpersonal social rhythm therapy*) occupe une place privilégiée en lui permettant de réguler ses rythmes de vie, renforcer les synchroniseurs (*Zeitgeber*s ou « donneurs de temps ») et lutter contre les désynchroniseurs (*Zeitstorers* ou « perturbateurs de temps »). Il en est de même pour les programmes de TCC où une partie importante est consacrée à l'identification des situations de stress qui peuvent jouer un rôle de détonateur et les stratégies qui peuvent être mises en place pour les contrôler. Les mesures psychoéducatives qui s'inspirent de ces approches permettent de réduire le nombre, la durée et l'intensité des récurrences, d'optimiser l'observance, d'améliorer la qualité de vie et l'alliance thérapeutique.

Quatrième étape : maintien du traitement prophylactique

L'accompagnement des patients souffrant de TBCR et de leurs proches est exigeant en raison de l'instabilité du trouble, de la sévérité du pronostic et des multiples co-morbidités. Mais il est la meilleure garantie de l'observation thérapeutique et le gage d'une moindre péjoration de l'avenir.

CONCLUSION

TBCR a été décrit bien avant l'avènement de la psychopharmacologie et représente un sous-type transitoire de trouble bipolaire associé à un handicap majeur. Il peut être spontané, aggravé ou induit (par les antidépresseurs ou par d'autres substances psycho-actives). Il

regroupe différentes sous-catégories : les formes à cycles rapides, ultrarapides ou ultradiens. Ses frontières avec le trouble cyclothymique, l'état dysphorique et l'état mixte restent souvent difficiles à préciser. Son étiologie apparaît multidéterminée et peut se référer au modèle bio-psycho-social. Les effets des antidépresseurs et des pathologies thyroïdiennes sont toujours sujets à caution. Les cycles rapides seraient assez fréquents en cas de co-morbidité neurologique ou de SAS. Il en est de même de leur surreprésentation dans la population générale et chez les femmes. Leur fréquence est diversement appréciée dans les études de suivi, mais il est admis que leur pourcentage diminue après plusieurs années de traitements [20, 21]. Ce constat ferait évoquer l'hypothèse d'un phénomène transitoire (plus ou moins long) dans l'évolution du trouble bipolaire.

RÉFÉRENCES

1. ALARCON RD. Rapid cycling affective disorders : a clinical review. *Compr Psychiatry*, 1985, 26 : 522-540.
2. ALTSCHULER LL, POST RM, LEVERICH GS et al. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration : a controversy revisited. *Am J Psychiatry*, 1995, 152 : 1130-1138.
3. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Washington, American Psychiatric Association, 2013.
4. AZORIN JM, KALADJIAN A, ADIDA M et al. Correlates of first-episode polarity in a French cohort of 1089 bipolar I disorder patients : role of temperaments triggering events. *J Affect Disord*, 2011, 129 : 39-46.
5. AZORIN JM, KALADJIAN A, ADIDA M et al. Factors associated with rapid cycling in bipolar I manic patients : findings from a French National Study. *CNS Spectr*, 2008, 13 : 780-787.
6. BACKLUND L, LAVEBRATT C, FRISEN L et al. P2RX7 : expression responds to sleep deprivation and associates with rapid cycling in bipolar disorder type I. *Plos One*, 2012, 7 : e43057.
7. BAILLARGER J. Pathologie de la folie à double forme. *Ann Méd Psychol*, 1880 : 5-36.
8. BARTALENA L, PELLEGRINI L, MESCHI M et al. Evaluation of thyroid function in patients with rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar disorder. *Psychiatry Res*, 1990, 34 : 13-17.
9. BAUER M, BEAULIEU S, DUNNER DL et al. Rapid cycling bipolar disorder- diagnostic concepts. *Bipolar Disord*, 2008, 10 : 153-162.
10. BAUER M, RASGON N, GROF P et al. Do antidepressants influence mood patterns ? A naturalistic study in bipolar disorder ? *Eur Psychiatry*, 2006, 21 : 262-269.
11. BAUER M, RASGON N, GROF P et al. Mood changes related to antidepressants : a longitudinal study of patients with bipolar disorder in a naturalistic setting. *Psychiatry Res*, 2005, 133 : 73-80.
12. BIRMAHER B, AXELSON D, STROBER M et al. Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63 : 175-183.
13. BLACKWELL MJ. Rapid-cycling manic-depressive illness following subarachnoid haemorrhage. *Br J Psychiatry*, 1991, 159 : 279-280.
14. CALABRESE JR, KECK PE JR, MACFADDEN W 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 : 1351-1360.
15. CALABRESE JR, SHELTON MD, BOWDEN CL et al. Bipolar rapid cycling : focus on depression as its hallmark. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62 (Suppl. 14) : 34-41.
16. CALABRESE JR, SHELTON M, RAPPAPORT D et al. A 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 2005, 162 : 2152-2161.
17. CALABRESE JR, SHELTON MD, RAPPAPORT DJ et al. Current research on rapid cycling bipolar disorder and its treatment. *J Affect Disord*, 2001, 67 : 241-255.
18. CALABRESE JR, SUPPES T, BOWDEN CL et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder : Lamictal 614 study group. *J Clin Psychiatry*, 2000, 61 : 841-850.
19. CARTER TD, MUNDO E, PARIKH SV, KENNEDY JL. Early age at onset as a risk factor for poor outcome of bipolar disorder. *J Psychiatr Res*, 2003, 37 : 297-303.
20. CORYELL W. Rapid cycling bipolar disorder : clinical characteristics and treatment options. *CNS Drugs*, 2005, 19, 557-569.
21. CORYELL W, SOLOMON D, TURVEY C et al. The long-term course of rapid-cycling bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60 : 914-920.
22. COTTRELL SS, WILSON SAKO. The affective symptomatology of disseminated sclerosis. A study of 100 cases. *J Neurol Psychopathol*, 1926, 7 : 1-30.
23. COWDRY RW, WEHR TA, ZIS A, GOODWIN FK. Thyroid abnormalities associated with rapid cycling bipolar illness. *Arch Gen Psychiatry*, 1983, 40 : 414-420.
24. CUSIN C, SERRETTI A, LATTUADA E et al. Influence of 5-HTTLPR and TPH variants on illness time course in mood disorders. *J Psychiatr Res*, 2001, 35 : 217-223.
25. DENICOFF KD, SMITH-JACKSON EE, DISNEY ER et al. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 1997, 58 : 470-478.
26. DUNNER DL, FIEVE RR. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry*, 1974, 30 : 229-233.
27. DUNNER DL, VIJAYALAKSHMY P, FIEVE RR. Rapid cycling manic depressive patients. *Compr Psychiatry*, 1977, 18 : 561-566.
28. FEINMAN JA, DUNNER DL. The effect of alcohol and substance abuse on the course of bipolar affective disorder. *J Affect Disord*, 1996, 37 : 43-49.
29. FISFALEN ME, SCHULZE TG, DEPAULO JR Jr et al. Familial variation in episode frequency in bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry*, 2005, 162 : 1266-1272.
30. FOUNTOLAKIS KN, KONTIS D, GONDA X, YATHAM LN. A systematic review of the evidence on the treatment

- of rapid cycling in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2013, 15 : 115-117.
31. GAY C, POIRIER MF, OLIÉ JP. Aspects cliniques et étiopathogéniques des psychoses maniaïco-dépressives à cycles rapides. *Ann Méd Psychol*, 1987, 145 : 83-87.
 32. GELLER B, ZIMMERMAN B, WILLIAMS M et al. DSM-IV mania symptoms in a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype compared to attention-deficit hyperactive and normal controls. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2002, 12 : 11-25.
 33. GOODWIN FK, JAMISON KR. Manic-depressive illness bipolar disorders and recurrent depression, 2nd ed. New York, Oxford University Press, 2007, 1262 pages.
 34. GREEN EK, RAYBOULD R, MACGREGOR S et al. Genetic variation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in bipolar disorder : case-control study of over 3000 individuals from the UK. *Br J Psychiatry*, 2006, 188 : 21-25.
 35. GYULAI L, BAUER M, BAUER MS et al. Thyroid hypofunction in patients with rapid cycling bipolar disorder after lithium challenge. *Biol Psychiatry*, 2003, 53 : 899-905.
 36. JODY D, McQUADE RD, CARSON WH et al. Efficacy of aripiprazole in sub- populations of bipolar disorder. *In* : New research abstracts of the 157th annual meeting of the American Psychiatric Association. May 5th 2004, New York, abstract NR811 : 305.
 37. JOFFE RT, MACQUEEN GM, MARRIOTT M, ROBB J et al. Induction of mania and cycle acceleration in bipolar disorder, effect on different classes of antidepressant. *Acta Psychiatr Scand*, 2002, 105 : 427-430.
 38. KECK PE, CORYA SA, ANDERSEN SW et al. Olanzapine/fluoxetine combination use in rapid-cycling bipolar depression. *In* : New research abstracts of the 156th annual meeting of the American Psychiatric Association. May 20th 2003, San Francisco, abstract NR476 : 178.
 39. KECK PE JR, MARCUS R, TOURKODIMITRIS S 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 : 1651-1658.
 40. KEMP DE, GAO K, FEIN EB et al. Lamotrigine as add-on treatment to lithium and divalproex : lessons learned from a double-blind, placebo-controlled trial in rapid-cycling bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2012, 14 : 780-789.
 41. KILZIEH N, AKISKAL HS. Rapid-cycling bipolar disorder. An overview of research and clinical experience. *Psychiatr Clin North Am*, 1999, 22 : 585-607.
 42. KIROV G, MURPHY KC, ARRANZ MJ et al. Low activity allele of catecholamine-O-methyltransferase gene associated with rapid cycling bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 1998, 3 : 342-345.
 43. KOUKOPOULOS A, REGINALDI D, LADDOMADA P et al. Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatment. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol*, 1980, 13 : 156-167.
 44. KOUKOPOULOS A, SANI G, KOUKOPOULOS AE et al. Duration and stability of the rapid-cycling course : a long-term personal follow-up of 109 patients. *J Affect Disord*, 2003, 73 : 75-85.
 45. KRAEPELIN E. Cent ans de psychiatrie suivi de La folie maniaco-dépressive (1899). Traduction française par Marc Géraud, Bordeaux, Mollat, 1997, 350 pages.
 46. KRAMLINGER KG, POST RM. Ultrarapid and ultradian cycling in bipolar affective illness. *Br J Psychiatry*, 1996, 168 : 314-323.
 47. KUPKA RW, LUCKENBAUGH DA, POST RM et al. A comparative study of rapid and non-rapid cycling bipolar disorder using daily prospective mood ratings in 539 outpatients. *Am J Psychiatry*, 2005, 162 : 1273-1280.
 48. KUPKA RW, LUCKENBAUGH DA, POST RM et al. Rapid and non-rapid cycling bipolar disorder : a meta-analysis of clinical studies. *J Clin Psychiatry*, 2003, 64 : 1483-1494.
 49. LEBOYER M, HENRY C, PAILLÈRE-MARTINOT ML, BELLIVIER F. Age at onset in bipolar affective disorders : a review. *Bipolar Disord*, 2005, 7 : 111-118.
 50. LENOX RH, GOULD TD, MANJI HK. Endophenotypes in bipolar disorder. *Am J Med Genet*, 2002, 114 : 391-406.
 51. LEVERICH GS, McELROY SL, SUPPES T et al. Early physical and sexual abuse associated with an adverse course of bipolar illness. *Biol Psychiatry*, 2002, 51 : 288-297.
 52. LIN PI, McINNIS MG, POTASH JB et al. Clinical correlates and familial aggregation of age at onset in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 2006, 163 : 240-246.
 53. MACKIN P, YOUNG AH. Rapid cycling bipolar disorder : historical overview and focus on emerging treatments. *Bipolar Disord*, 2004, 6 : 523-529.
 54. MACKINNON DF, PIES R. Affective instability as rapid cycling : theoretical and clinical implications for borderline personality and bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord*, 2006, 8 : 1-14.
 55. MALHI GS, BARGH DM, CASHMAN E et al. The clinical management of bipolar disorder complexity using a stratified model. *Bipolar Disord*, 2012, 14 : 66-89.
 56. MASSON M, BOURGEOIS ML. Les troubles bipolaires de l'humeur et l'épilepsie : une revue de la littérature. *Ann Méd Psychol*, 2005, 163 : 410-419.
 57. Mc ELROY SL, FRYE MA, HELLEMANN G et al. Prevalence and correlates of eating disorders in 875 patients with bipolar disorders. *J Affect Disord*, 2011, 128 : 191-198.
 58. MEHTA A, CALABRESE JR. Rapid cycling bipolar disorder : update on phenomenology and treatment. *Medscape Psychiatry & Mental Health*, 2005, 10.
 59. MONJI A, YOSHIDA I, KOGA H et al. Brain injury-induced rapid-cycling affective disorder successfully treated with valproate. *Psychosomatics*, 1999, 40 : 448-449.
 60. MULLER DJ, DE LUCA V, SICARD T et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and rapid-cycling bipolar disorder : family-based association study. *Br J Psychiatry*, 2006, 189 : 317-323.
 61. MURAI T, FUJIMOTO S. Rapid cycling bipolar disorder after left temporal polar damage. *Brain Inj*, 2003, 17 : 355-358.
 62. NAMJOSHI MA, BUESCHING DP. A review of the health related quality of life literature in bipolar disorder. *Qual Life Res*, 2001, 10 : 105-115.
 63. PAPADIMITRIOU GN, DIKEOS DG, SOLDATOS CR, CALABRESE JR. Non-pharmacological treatments in the management of rapid cycling bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2007, 98 : 1-10.
 64. PAPAOLOS DS, VEIT S, FAEDDA GL et al. Ultra-ultra rapid cycling bipolar disorder is associated with the low activity catecholamine-O-methyltransferase allele. *Mol Psychiatry*, 1998, 3 : 346-349.

65. PERSAD E, OLUBOKA OJ, SHARMA V et al. The phenomenon of rapid cycling in bipolar mood disorders : a review. *Can J Psychiatry*, 1996, *41* : 23-27.
66. PERUGI G, MICHELI C, AKISKAL HS et al. Polarity of the first episode, clinical characteristics, and course of manic-depressive illness : a systematic retrospective investigation of 320 bipolar I patients. *Compr Psychiatry*, 2000, *41* : 13-18.
67. POST RM, KRAMLINGER KG, JOFFE RT et al. Rapid cycling bipolar affective disorder : lack of relation to hypothyroidism. *Psychiatry Res*, 1997, *72* : 1-7.
68. RITTI A. *Traité clinique de la folie à double forme : folie circulaire, délire à formes alternes*. Paris, Octave Doin, 1883, 393 pages.
69. ROY-BYRNE P, POST RM, UHDE TW, PORCU T, DAVIS D. The longitudinal course of recurrent affective illness : life chart data from research patients at the NIMH. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 1985, *317* : 1-34.
70. SANGER TM, TOHEN M, VIETA E et al. Olanzapine in the acute treatment of bipolar disorder with a history of rapid cycling. *J Affect Disord*, 2003, *73* : 155-161.
71. SCHNECK CD. Treatment of rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 2006, *67* (Suppl. 11) : 22-27.
72. SCHNECK CD, MIKLOWITZ DJ, CALABRESE JR et al. Phenomenology of rapid cycling bipolar disorder : data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program. *Am J Psychiatry*, 2004, *161* : 1902-1908.
73. SCHNECK CD, MIKLOWITZ DJ, MIYAHARA S et al. The prospective course of rapid-cycling bipolar disorder : finding from the STEP-BD. *Am J Psychiatry*, 2008, *165* : 370-377.
74. SERRETTI A, MANDELLI L, LATTUADA E, SMERALDI E. Rapid cycling mood disorder : clinical and demographic feature. *Compr Psychiatry*, 2002, *43* : 336-343.
75. SORECA I, LEVENSON J, LOTZ M et al. Sleep apnea risk and clinical correlates in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2012, *14* : 672-676.
76. TONDO L, HENNEN J, BALDESSARINI RJ. Rapid-cycling bipolar disorder : effects of long-term treatments. *Acta Psychiatr Scand*, 2003, *108* : 4-14.
77. WEHR TA, GOODWIN FK. Rapid cycling in manic-depressives induced by tricyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatry*, 1979, *36* : 555-559.
78. YILDIZ A, SACHS GS. Do antidepressants induce rapid cycling ? A gender-specific association. *J Clin Psychiatry*, 2003, *64* : 814-818.
79. ZWIL AS, McALLISTER TW, COHEN I, HALPERN LR. Ultra-rapid cycling bipolar affective disorder following a closed head injury. *Brain Inj*, 1993, *7* : 147-152.

TROUBLES BIPOLAIRES ET RISQUE SUICIDAIRE

.....

P. Courtet, S. Guillaume et É. Olié

Le suicide reste plus que jamais un problème majeur de santé publique. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) compte un million de morts par suicide chaque année à travers le monde, et estime un million et demi de victimes en 2020. Rappelons que la France est l'un des pays européens où l'incidence du suicide est la plus élevée. Le suicide devrait représenter la préoccupation majeure des psychiatres dans la mesure où, dans plus de 90 p. 100 des cas, les personnes suicidées présentaient un trouble psychiatrique [27]. Le trouble bipolaire (TB), par sa prévalence élevée dans la population et un risque suicidaire très élevé, doit faire l'objet d'une attention particulière dans la prévention du suicide. Considérant les conduites suicidaires comme une entité nosologique propre à la physiopathologie spécifique [8], l'évaluation et le traitement du risque suicidaire auront pour cibles tant le TB que la vulnérabilité suicidaire. Les efforts permettant de mieux dépister et traiter le TB et le risque suicidaire sont efficaces [14]. Ils doivent être généralisés et nous pousser à ne pas considérer le suicide comme une fatalité chez nos patients.

LE TROUBLE BIPOLAIRE FAVORISE LES CONDUITES SUICIDAIRES

Avec un taux de suicide abouti 15 à 30 fois supérieur à la population générale [19], le TB est l'une des maladies les plus à risque de suicide abouti. En effet, 6 à 15 p. 100 des patients souffrant de TB décèdent de suicide, et 20 à 56 p. 100 feront une tentative de suicide (TS) dans leur vie [20]. En outre, le risque léthal des TS est élevé comme l'indique le rapport du nombre de TS sur le nombre de suicides aboutis qui est de 3,9

chez ces patients, tandis qu'il est de 20 à 40 dans la population générale [6]. Ce ratio illustre probablement une intention suicidaire plus marquée et l'utilisation plus fréquente de moyens létaux lors du passage à l'acte suicidaire. Il est d'ailleurs intéressant de noter que, chez des suicidants déprimés, la sévérité de la tentative de suicide et l'histoire familiale de suicide sont associées au diagnostic de TB [18]. Cela doit inciter à rechercher activement le TB chez ces patients, nombreux parmi les 200 000 suicidants français annuels.

ENJEU : ÉVALUER LE RISQUE SUICIDAIRE !

Il est terrible de constater que la majorité des patients bipolaires qui se suicident sont en contact avec les soins, et qu'un grand nombre de patients ont communiqué leur intention suicidaire peu de temps avant de se suicider [21]. Les cliniciens font face à un défi d'une grande complexité, dans la mesure où rien ne permet de prédire avec suffisamment d'acuité la survenue d'un geste suicidaire à court ou long terme chez un sujet donné. Malgré tout, il est bénéfique, et aisé, de rechercher de façon systématique et répétée les idées et les plans suicidaires à l'aide d'une échelle telle que la C-SSRS (*Columbia suicide severity rating scale*), disponible en français [33]. Les cliniciens se heurtent parfois à la minimisation ou au déni des idées de suicide de la part du patient. Le recours à l'entourage mérite d'être facilité dans la mesure où il a pu être démontré que la communication de l'intention suicidaire est meilleure qu'avec le personnel soignant, notamment lors de suicides en milieu hospitalier. Enfin, l'impossibilité de la prédiction justifie

que l'évaluation du risque suicidaire porte sur les facteurs de risque et qu'elle soit systématique et répétée, dans la mesure où certains facteurs vont se modifier (troubles psychiatriques aigus, événements de vie), d'autres moins (facteurs de vulnérabilité) [16].

FACTEURS DE RISQUE SUICIDAIRE DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE

Évolution du trouble bipolaire

Le retard diagnostique et l'absence de traitement approprié sont évidemment associés au risque suicidaire. S. Ghaemi et al. [12] observent qu'environ 40 p. 100 des patients présentant un TB ont été initialement diagnostiqués à tort comme présentant un trouble dépressif majeur. Ils observent une période de 7,5 ans entre les premiers contacts avec les soins et le diagnostic correct. Ce retard diagnostique a des conséquences extrêmement néfastes comme des prescriptions inadéquates précipitant les états mixtes, des épisodes thymiques plus fréquents, une moins bonne qualité de vie et une augmentation des conduites suicidaires. Cela doit nous inciter à renforcer les dispositifs de détection précoce des patients souffrant de TB. Ce champ très actuel met notamment l'accent sur l'utilisation d'outils de dépistage tels que le MDQ (*mood disorder questionnaire*). S'ils ne se substituent pas à l'évaluation diagnostique des cliniciens, l'utilisation d'un tel autoquestionnaire facilite le dépistage de patients, y compris ceux présentant des tableaux complexes, par la sévérité de la dépression ou l'existence de co-morbidités [11].

Le risque suicidaire est maximal au début de l'évolution du TB [14], ce qui signifie que la prévention du suicide constitue un objectif thérapeutique majeur dès le diagnostic posé, au même titre que la recherche d'une thymorégulation efficace et d'une bonne observance. L'âge de début précoce du TB est associé à un risque accru de conduite suicidaire [1]. Cela renforce l'intérêt du dépistage précoce du TB, dès l'adolescence, et l'instauration de stratégies de prévention intensives chez les jeunes patients.

Le risque suicidaire augmente lors des variations thymiques, qu'il s'agisse de l'installation des épisodes et des périodes de transition (virages de l'humeur mais aussi retour à l'euthymie) [14]. Ce phénomène pourrait être lié tant à la mixité de la symptomatologie lors de ces périodes qu'au fait que la variation des idées de

suicide est un facteur de risque plus pertinent que leur intensité [43].

Il est évident que le type d'épisode conditionne le risque suicidaire. En effet, les patients font des TS le plus souvent durant un épisode dépressif majeur (90 p. 100 des TS), et très rarement durant un accès maniaque (10 p. 100 des TS) [34]. Plus précisément, les sujets présentant une polarité dépressive prédominante, et des dépressions nombreuses et sévères sont plus à risque. Les états maniaques associés la survenue de conduites suicidaires sont psychotiques ou mixtes. La situation la plus associée au risque suicidaire est probablement caractérisée par la mixité de l'épisode. Ainsi, les dépressions mixtes (infiltrées de symptômes maniaques) constituent une forme de dépression préférentiellement observée chez les suicidants [5], plus fréquente dans le TB, où la coexistence d'une agitation psychomotrice facilitera la mise en acte du processus suicidaire généré par la thymie dépressive et les idées de suicide.

La modalité évolutive défavorable conduisant à l'installation de cycles rapides est associée à une aggravation du risque suicidaire, l'instabilité permanente de l'humeur favorisant l'installation du désespoir chez le patient [20].

Enfin, même si cela reste controversé, il a été proposé que le risque suicidaire soit plus important chez des patients présentant un TB de type II, comparativement à ceux présentant un type I [34].

Co-morbidités psychiatriques

L'ensemble des troubles psychiatriques augmente le risque suicidaire et la co-morbidité est en soi un facteur de risque. Ainsi existe-t-il une relation linéaire entre le nombre de troubles psychiatriques co-morbides et les conduites suicidaires [25]. Cet aspect est particulièrement important dans le TB, dans la mesure où 60 à 80 p. 100 [29] des patients souffrant d'un TB présentent un autre trouble psychiatrique. Les co-morbidités les plus fréquentes sont les troubles anxieux, les mésusages de substances et les troubles de personnalité. La coexistence de ces troubles augmente le risque suicidaire, comme ils compliquent la démarche diagnostique et le traitement. Il est donc nécessaire de les dépister, de les traiter et d'en tenir compte dans l'évaluation du risque suicidaire.

Facteurs de stress psychosociaux

Si la présence de facteurs de stress psychosociaux est presque constante lors d'un passage à l'acte suicidaire,

les patients bipolaires sont particulièrement exposés à cette adversité. En effet, le retentissement du trouble bipolaire est particulièrement délétère pour les patients et leur entourage [17]. Les patients souffrant d'un TB connaissent plus de difficultés d'insertion sociale et professionnelle et de problèmes familiaux. Ces stress psychosociaux associés au trouble bipolaire constituent autant d'événements susceptibles de favoriser l'apparition de la crise suicidaire ou de l'aggraver.

IL EST CAPITAL DE RECHERCHER LA VULNÉRABILITÉ SUICIDAIRE SPÉCIFIQUE

Dans une étude de registres suédois publiée en 2008, il a été montré que les patients bipolaires qui avaient été hospitalisés après une tentative de suicide présentaient un risque considérable de mortalité par suicide, au cours du suivi de 31 ans [40]. Ces données viennent nous rappeler que l'existence d'une histoire personnelle de tentative de suicide est le facteur majeur de suicide ultérieur et que l'interaction entre cet indice de vulnérabilité suicidaire et le diagnostic de TB a un effet synergique sur le risque suicidaire.

Identifier les facteurs de vulnérabilité suicidaire permet de détecter les patients à très haut risque et de les distinguer des sujets à risque modéré, qui ne portent pas cette vulnérabilité. En effet, si les affections psychiatriques ou/et les stress environnementaux sont des conditions nécessaires à la survenue de conduites suicidaires, elles ne sont pas suffisantes [8]. Depuis plusieurs années, la vulnérabilité suicidaire a pu être caractérisée sur le plan clinique et biologique [9, 31]. Aussi l'examen clinique de tout patient psychiatrique doit-il intégrer l'évaluation de la vulnérabilité suicidaire : antécédents personnels et familiaux de conduites suicidaires, histoire de maltraitance infantile, traits de personnalité impulsifs agressifs et de désespoir.

PRISE EN CHARGE DU RISQUE SUICIDAIRE

Les patients bipolaires sont à risque élevé : quels facteurs de protection ?

Rappelons en premier lieu que la non-reconnaissance du TB augmente le risque suicidaire. L'importance du suicide dans cette pathologie rend

indispensable de rechercher un TB chez tout patient présentant un épisode dépressif majeur. La recherche d'épisode maniaque ou hypomaniaque et les antécédents familiaux de TB orientent le diagnostic. De même, certaines caractéristiques sont plus associées au TB chez des suicidants déprimés et doivent alerter le clinicien sur la possibilité d'un TB. Il s'agit notamment de la sévérité des gestes suicidaires (gestes violents ou ayant nécessité un séjour en réanimation), des antécédents familiaux de suicide ou des traits de personnalité comme l'hyperesthésie émotionnelle [18].

Les études actuelles sur la physiopathologie du TB et des conduites suicidaires conduisent à envisager la possibilité de traits communs. Il en est ainsi :

- des anomalies de prise de décision, endophénotype potentiel des conduites suicidaires et présentes dans le TB, quelle que soit la phase [2, 23] ;
- des dysfonctionnements observés au niveau limbique en imagerie cérébrale [22, 24] ;
- du génotype SS du transporteur de la sérotonine associé avec la récurrence suicidaire, et dans le trouble bipolaire avec les tempéraments dépressifs, anxieux, irritables et cyclothymiques, eux-mêmes associés au risque suicidaire [10, 13] ;
- de l'impulsivité, facteur de vulnérabilité suicidaire et caractéristique du trouble bipolaire même lors de l'euthymie [31, 39].

Proposer que des traits de vulnérabilité suicidaire fassent partie des anomalies liées au TB permettrait de comprendre que le risque suicidaire soit si élevé dans le TB, et d'envisager des traitements communs, tels que les sels de lithium. En outre, cette hypothèse suggère que les patients bipolaires sont par nature à haut risque suicidaire et que l'accent doit être mis sur l'identification et la promotion des facteurs de protection vis-à-vis des conduites suicidaires.

Bien que les travaux de recherche sur leur identification ne soient pas suffisamment développés, plusieurs facteurs de protection sont bien connus : accès restreint aux moyens létaux de suicide, présence d'enfants au domicile et sens des responsabilités familiales, grossesse, croyances religieuses fortes notamment du fait d'objections morales au suicide, satisfaction avec l'existence, modalités de *coping* positives, compétences de résolution de problèmes, existence d'un soutien social positif, accès et adhésion aux soins et relation thérapeutique positive [14]. Cette liste n'est pas un simple miroir de celle des facteurs de risque, mais elle permet de souligner qu'un patient donné, bien que présentant un risque suicidaire élevé, peut bénéficier d'un environnement ou de compétences

internes protectrices, offrant de ce fait des perspectives thérapeutiques en même temps que l'espoir.

Interventions psychosociales

En dépit de leur large utilisation, il existe peu de données scientifiques concernant l'efficacité des interventions psychothérapeutiques sur la réduction de la morbi-mortalité suicidaire dans le TB. Les techniques de résolution de problèmes et les thérapies cognitives pourraient réduire les conduites suicidaires chez des patients modérément malades. Néanmoins, l'expérience clinique suggère que l'approche directe, interactive et empathique est efficace. La réassurance, le soutien et l'écoute sont également nécessaires afin d'offrir de l'espoir. La réassurance doit faire passer le message au patient comme à la famille que le TB est une maladie, que l'épisode thymique actuel est transitoire et que l'équipe soignante est familière avec cette situation [14]. Il s'agit également d'expliquer la nécessité et les buts de la prise en charge médicamenteuse afin d'augmenter l'adhésion aux traitements. Soulignons que P. Rucci et al. [36] ont démontré que les interventions psychosociales « intensives », quelle que soit la méthode utilisée, en adjonction à un traitement par sels de lithium, permet de diminuer l'occurrence des tentatives de suicide dans une cohorte de patients bipolaires I, au cours du traitement aigu et au long cours.

Certaines interventions qui ont clairement montré leur efficacité dans la prévention du suicide, méritent d'être mises en œuvre spécifiquement chez les patients bipolaires : comme le retrait des moyens létaux (arme à feu particulièrement), le travail en réseau avec les différents intervenants de la prise en charge (médecin généraliste, psychiatre, psychologue...) et la sensibilisation des médecins au dépistage et aux prises en charge des troubles de l'humeur et du risque suicidaire [28, 42]. Une piste d'intervention très pertinente a pour objet de maintenir le contact avec les patients, par téléphone notamment [41]. Aussi, si l'on reconnaît que les patients connaissent des errements dans le suivi au long cours, est-il envisageable de promouvoir le maintien de la relation d'aide par les moyens de télé-médecine, que ce soit par téléphone ou par applications smartphones.

Traitements médicamenteux

Il est bien établi qu'une prise en charge médicamenteuse adéquate du TB diminue la mortalité

notamment suicidaire à long terme [3]. Le traitement pharmacologique du TB est probablement de plus en plus complexe comme en témoignent l'usage régulier de la polythérapie et la difficulté de suivre les « recommandations ». En outre, la controverse récente concernant le potentiel « suicidogène » des antidépresseurs a ajouté de la confusion. Toutefois, il faut souligner que l'une des armes probablement les plus utiles dans la prévention du suicide fait partie de l'arsenal historique du TB, les sels de lithium !

Sels de lithium

Les données les plus robustes sur la prévention médicamenteuse du suicide concernent le lithium [30]. S'il serait hors de propos de citer ici l'ensemble de l'abondante littérature sur le sujet, une méta-analyse [7] montre clairement que le lithium a un effet protecteur envers les suicides aboutis comme envers les TS chez des patients bipolaires. Le lithium diminuerait par presque 5 le taux de conduite suicidaire, cet effet antisuicide pourrait être partiellement indépendant de l'effet thymorégulateur proprement dit. Il est à noter qu'un arrêt, et spécialement un arrêt brutal, du lithium entraîne une augmentation du risque suicidaire.

Anticonvulsivants

Une alerte récente de la Food and Drug Administration (FDA) suggérait qu'en population générale ces traitements pourraient augmenter les conduites suicidaires, ce qui n'est pas rapporté par une étude plus récente [4]. Le bénéfice potentiel des anticonvulsivants sur le risque suicidaire dans le TB est très peu exploré et reste sujet à controverse [30]. Parmi les études ayant spécifiquement exploré le sujet, certaines montrent un effet protecteur des anticonvulsivants sur les conduites suicidaires identiques au lithium [32], tandis que d'autres retrouvent un risque de mort par suicide jusqu'à 2,7 fois plus important que dans les groupes de patients traités par lithium [15]. Il est donc difficile de conclure à l'heure actuelle, la seule certitude étant qu'un arrêt de ces anticonvulsivants provoque un rebond des conduites suicidaires qu'il convient de surveiller [44].

Antidépresseurs

Dans le cadre du trouble bipolaire, l'intérêt de l'utilisation des antidépresseurs reste très controversé, compte tenu de leur potentiel iatrogène et d'une efficacité peu démontrée [37]. Concernant le risque

suicidaire, il n'existe à ce jour aucune étude prospective ou d'essai randomisé contrôlé évaluant spécifiquement si les antidépresseurs modifient le risque suicidaire à court ou plus long terme chez des patients bipolaires. Malgré cette controverse, en pratique clinique quotidienne, les antidépresseurs sont largement prescrits chez les patients bipolaires, souvent sans « couverture » thymorégulatrice [38]. Aussi la prescription d'antidépresseur doit-elle être limitée, associée à un thymorégulateur, avec un monitoring régulier du risque suicidaire afin de détecter une éventuelle aggravation survenant rapidement après l'introduction de l'antidépresseur. Soulignons le cas des dépressions mixtes, fréquentes dans le TB, et associées aux TS. Le risque serait de considérer ces tableaux comme des dépressions « unipolaires » agitées et d'utiliser des traitements antidépresseurs sans thymorégulateur, ce qui serait susceptible de déstabiliser davantage l'humeur et d'aggraver le risque suicidaire [35].

CONCLUSION

Les patients présentant un TB sont particulièrement à risque de conduites suicidaires. Le risque suicidaire doit être régulièrement évalué chez ces patients particulièrement dans des périodes à risque (début de la maladie, épisodes mixtes, épisodes dépressifs, stress environnementaux...). Le non-dépistage du TB favorisant les passages à l'acte, il convient également de le dépister chez tous les sujets déprimés et/ou au décours d'une TS (ces deux états majorant en soi le risque suicidaire). L'évaluation et la prévention du risque suicidaire ciblent les facteurs de risque associés au TB, au contexte environnemental et à la vulnérabilité suicidaire spécifique. Le choix d'un traitement devra tenir compte des cibles envisagées : dépression, anxiété et agitation sévères, impulsivité et violence, états mixtes et cycles rapides, abus de substance. D'après les recommandations formalisées d'experts produites par l'Association française de psychiatrie biologique et neuropsychopharmacologie, « chez des patients présentant un risque suicidaire au long cours, un traitement par lithium doit être privilégié et une prise en charge psychothérapeutique plus intensive devrait être proposée » [26]. Les antidépresseurs sont associés à plusieurs conditions à risque de suicide dans le TB : transitions, virages de l'humeur, états mixtes, cycles rapides. Aussi le clinicien devra-t-il être attentif à la survenue d'une éventuelle aggravation survenant rapidement après l'introduction d'un antidépresseur.

Les données récentes suggèrent fortement que l'usage de ces recommandations au quotidien permettra de prévenir réellement le suicide.

RÉFÉRENCES

1. ABREU LN, LAFER B, BACA-GARCIA E, OQUENDO MA. Suicidal ideation and suicide attempts in bipolar disorder type I : an update for the clinician. *Rev Bras Psiquiatr*, 2009, 31 : 271-280.
2. ADIDA M, JOLLANT F, CLARK L et al. Trait-related decision-making impairment in the three phases of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 2011, 70 : 357-365.
3. ANGST F, STASSEN HH, CLAYTON PJ, ANGST J. Mortality of patients with mood disorders : follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord*, 2002, 68 : 167-181.
4. ARANA A, WENTWORTH CE, AYUSO-MATEOS JL, ARELLANO FM. Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs. *N Engl J Med*, 2010, 363 : 542-551.
5. BALAZS J, BENAZZI F, RIHMER Z et al. The close link between suicide attempts and mixed (bipolar) depression : implications for suicide prevention. *J Affect Disord*, 2006, 91 : 133-138.
6. BALDESSARINI RJ, POMPILI M, TONDO L. Suicide in bipolar disorder : risks and management. *CNS Spectr*, 2006, 11 : 465-471.
7. CIPRIANI A, PRETTY H, HAWTON K, GEDDES JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders : a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry*, 2005, 162 : 1805-1819.
8. COURTET P. Une vulnérabilité spécifique aux conduites suicidaires. In : P Courtet. Suicides et tentatives de suicide. Paris, Lavoisier, 2010 : 76-80.
9. COURTET P, GOTTESMAN II, JOLLANT F, GOULD TD. The neuroscience of suicidal behaviors : what can we expect from endophenotype strategies ? *Transl Psychiatry*, 2011, 1.
10. COURTET P, PICOT MC, BELLIVIER F et al. Serotonin transporter gene may be involved in short-term risk of subsequent suicide attempts. *Biol Psychiatry*, 2004, 55 : 46-51.
11. CYPRIEN F, JAUSSENT I, COLLIN G et al. Sensitivity and specificity of the mood disorder questionnaire to detect comorbid bipolar disorder in complex depressed inpatients. The 12th International Review of Bipolar Disorders, Nice, 2012.
12. GHAEMI SN, SACHS GS, CHIOU AM et al. Is bipolar disorder still underdiagnosed ? Are antidepressants overutilized ? *J Affect Disord*, 1999, 52 : 135-144.
13. GONDA X, RIHMER Z, ZSOMBOK T et al. The 5HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene is associated with affective temperaments as measured by TEMPS-A. *J Affect Disord*, 2006, 91 : 125-131.
14. GOODWIN FK, JAMISON KR. Manic-depressive illness : bipolar disorders and current depression. New York, Kindle Edition, 2007 : 953-976.
15. GOODWIN FK, FIREMAN B, SIMON GE et al. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA*, 2003, 290 : 1467-1473.

16. GUILLAUME S, COURTET P. Troubles bipolaires et risque suicidaire. In : P Courtet. Suicides et tentatives de suicide. Paris, Lavoisier, 2010 : 124-127.
17. GUILLAUME S, COURTET P, SAMALIN L. Dépression bipolaire et conduite suicidaire. Encéphale, 2011, 37 (Suppl. 3) : S169-S172.
18. GUILLAUME S, JAUSSENT I, JOLLANT F et al. Suicide attempt characteristics may orientate toward a bipolar disorder in attempters with recurrent depression. J Affect Disord, 2010, 122 : 53-59.
19. HARRIS EC, BARRACLOUGH B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. Br J Psychiatry, 1997, 170 : 205-228.
20. HAWTON K, SUTTON L, HAW C et al. Suicide and attempted suicide in bipolar disorder : a systematic review of risk factors. J Clin Psychiatry, 2005, 66 : 693-704.
21. ISOMETSÄ ET, HENRIKSSON MM, ARO HM, LONNQVIST JK. Suicide in bipolar disorder in Finland. Am J Psychiatry, 1994, 151 : 1020-1024.
22. JOLLANT F, LAWRENCE NL, OLIE E et al. The suicidal mind and brain : a review of neuropsychological and neuroimaging studies. World J Biol Psychiatry, 2011, 12 : 319-339.
23. JOLLANT F, BELLIVIER F, LEBOYER M et al. Impaired decision making in suicide attempters. Am J Psychiatry, 2005, 162 : 304-310.
24. LANGAN C, McDONALD C. Neurobiological trait abnormalities in bipolar disorder. Mol Psychiatry, 2009, 14 : 833-846.
25. LECRUBIER Y. The influence of comorbidity on the prevalence of suicidal behaviour. Eur Psychiatry, 2001, 16 : 395-399.
26. LLORCA PM, COURTET P, MARTIN P et al. Dépistage et prise en charge du trouble bipolaire : résultats. Encéphale, 2010, 36 (Suppl. 4) : S86-S102.
27. MANN JJ. Neurobiology of suicidal behaviour. Nat Rev Neurosci, 2003, 4 : 819-828.
28. MANN JJ, APTER A, BERLOLOTE J et al. Suicide prevention strategies : a systematic review. JAMA, 2005, 294 : 2064-2074.
29. MANTERE O, MELARTIN TK, SUOMINEN K et al. Differences in Axis I and II comorbidity between bipolar I and II disorders and major depressive disorder. J Clin Psychiatry, 2006, 67 : 584-593.
30. OLIÉ É, COURTET P. La prévention du suicide. In : F Ferrero, JM Aubry, N Schaad. Pharmacothérapie des troubles bipolaires. Genève, Médecine-Hygiène, 2013.
31. OQUENDO MA, GALFALVY H, RUSSO S et al. Prospective study of clinical predictors of suicidal acts after a major depressive episode in patients with major depressive disorder or bipolar disorder. Am J Psychiatry, 2004, 161 : 1433-1441.
32. OQUENDO MA, GALFALVY HC, CURRIER D et al. Treatment of suicide attempters with bipolar disorder : a randomized clinical trial comparing lithium and valproate in the prevention of suicidal behavior. Am J Psychiatry, 2011, 168 : 1050-1056.
33. POSNER K, BROWN GK, STANLEY B et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale : initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. Am J Psychiatry, 2011, 168 : 1266-1277.
34. RIHMER Z. Suicide risk in mood disorders. Curr Opin Psychiatry, 2007, 20 : 17-22.
35. RIHMER Z, AKISKAL H. Do antidepressants t(h)reat(en) depressives ? Toward a clinically judicious formulation of the antidepressant-suicidality FDA advisory in light of declining national suicide statistics from many countries. J Affect Disord, 2006, 94 : 3-13.
36. RUCCI P, FRANK E, KOSTELNIK B et al. Suicide attempts in patients with bipolar I disorder during acute and maintenance phases of intensive treatment with pharmacotherapy and adjunctive psychotherapy. Am J Psychiatry, 2002, 159 : 1160-1164.
37. SACHS GS, NIERENBERG AA, CALABRESE JR et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. N Engl J Med, 2007, 356 : 1711-1722.
38. SHI L, THIEBAUD P, McCOMBS JS. The impact of unrecognized bipolar disorders for patients treated for depression with antidepressants in the fee-for-services California Medicaid (Medi-Cal) program. J Affect Disord, 2004, 82 : 373-383.
39. SWANN AC, DOUGHERTY DM, PAZZAGLIA PJ et al. Increased impulsivity associated with severity of suicide attempt history in patients with bipolar disorder. Am J Psychiatry, 2005, 162 : 1680-1687.
40. TIDEMALM D, LANGSTROM N, LICHTENSTEIN P, RUNESON B. Risk of suicide after suicide attempt according to coexisting psychiatric disorder : Swedish cohort study with long term follow-up. Br Med J, 2008, 337 : a2205.
41. VAIVA G, DUCROCQ F, MEYER P et al. Effect of telephone contact on further suicide attempts in patients discharged from an emergency department : randomised controlled study. Br Med J, 2006, 332 : 1241-1245.
42. WHILE D, BICKLEY H, ROSCOE A et al. Implementation of mental health service recommendations in England and Wales and suicide rates, 1997-2006 : a cross-sectional and before-and-after observational study. Lancet, 2012, 379 : 1005-1012.
43. WITTE TK, FITZPATRICK KK, JOINER TE, Jr., SCHMIDT NB. Variability in suicidal ideation : a better predictor of suicide attempts than intensity or duration of ideation ? J Affect Disord, 2005, 88 : 131-136.
44. YEREVANIAN BI, KOEK RJ, MINTZ J. Bipolar pharmacotherapy and suicidal behavior. Part I : Lithium, divalproex and carbamazepine. J Affect Disord, 2007, 103 : 5-11.

ASPECTS MÉDICOLÉGAUX

.....

LÉGISLATION, RESPONSABILITÉ MÉDICALE, PROTECTION DES BIENS ET DES PERSONNES EN FRANCE

.....

C. Jonas, M. Voyer et J.-L. Senon

PROTECTION DES BIENS ET DES PERSONNES

La pathologie bipolaire, par les modifications profondes qu'elle peut entraîner sur le comportement du sujet, aboutit volontiers à des actes et des décisions inconsidérées potentiellement préjudiciables au patient lui-même, à son entourage ou à des tiers. En ce sens, des mesures spécifiques, et le plus souvent protectrices, peuvent être utiles dans la vie quotidienne ou dans des circonstances exceptionnelles pour ce type de patients. La loi 2007-308 du 5 mars 2007 a modifié le droit des majeurs protégés. Sans toucher à l'architecture bien connue des mesures de protection classique (tutelle, curatelle et sauvegarde de justice), elle a mis en place de nouveaux moyens de protection et a cherché à donner des garanties et des droits supplémentaires aux personnes vulnérables qu'elle est chargée de protéger [4, 5].

Le patient bipolaire peut bénéficier de chacun des régimes proposés par la loi en fonction de l'évolution de sa pathologie et de son retentissement sur sa vie sociale. En effet, les troubles peuvent conduire à des décisions inconsidérées sur de courtes périodes avant une prise en charge thérapeutique efficace, mais ils peuvent aussi dans certains cas aboutir à un déclin cognitif progressif, nécessitant une assistance permanente dans les actes de la vie civile (curatelle), voire une représentation totale pour le sujet qui n'est plus apte à prendre des décisions cohérentes du fait d'une chronicisation de sa pathologie (tutelle). Dans d'autres cas, la pathologie a des conséquences psychiatriques

limitées mais conduit à des difficultés éprouvées par le sujet pour gérer ses ressources. C'est ainsi que les articles L. 271-1 et suivants du Code de l'action sociale et de la famille prévoient la possibilité de mise en place d'une mesure d'accompagnement social personnalisé (MASP) pour toute personne majeure dont la santé et la sécurité sont menacées par les difficultés précitées. Est alors mis en place un contrat d'aide entre le Président du conseil général et le sujet pour une durée maximale de six mois, renouvelable, sans pouvoir excéder quatre années. Ce contrat permet l'utilisation des prestations sociales perçues par le sujet dans son intérêt. Il faut donc retenir qu'il ne peut être mis en place que pour des personnes percevant des prestations sociales (par exemple, allocation pour adulte handicapé [AAH] ou revenu de solidarité active [RSA] sans activité). Dans le cas où la personne n'accepte pas ce contrat, une mesure autoritaire peut être décidée par le tribunal (mesure d'accompagnement judiciaire [MAJ]) avec les mêmes objectifs pour une durée équivalente.

La loi laisse persister le principe de la responsabilité civile du malade mental désormais inscrite à l'article 414-3 du Code civil : « Celui qui a causé un dommage à autrui alors qu'il était sous l'empire d'un trouble mental, n'en est pas moins obligé à réparation. » Elle maintient également les grands principes de protection renforcée du logement pour toute personne qui bénéficie d'une des mesures de protection envisagée par la loi avec intervention du juge des tutelles (article 426 du Code civil).

La pathologie bipolaire conduit souvent à des épisodes critiques, d'apparition parfois brutale,

entraînant des décisions ou actes inadaptés ou un repli profond durant lequel le patient ne peut plus pourvoir à ses intérêts. En ce cas, on sait qu'existe une mesure d'application rapide et souple : la sauvegarde de justice. L'article L. 3211-6 du Code de la santé publique (CSP) précise que tout médecin a la possibilité de faire une demande de mise en place de sauvegarde de justice par un simple certificat adressé au procureur de la République. Il convient de souligner que, lorsque le patient est soigné dans un établissement de santé, le médecin est tenu de faire cette déclaration sous peine d'engager sa responsabilité.

La sauvegarde de justice est désormais valable pour une durée d'un an qui peut être renouvelée une fois par le juge. Elle aboutit à une simple présomption d'incapacité du sujet à pourvoir à ses intérêts dans les actes de la vie civile, ce qui permettra ultérieurement à un juge d'annuler ou de réduire les actes qui lui auraient été préjudiciables. Parallèlement à la déclaration, une demande de désignation d'un mandataire peut permettre que ce dernier réalise les actes utiles au sujet, après qu'ils ont été définis par le juge des tutelles et sous le contrôle de ce dernier. Désormais, le mandataire peut réaliser tout type d'acte, aussi bien d'administration que de disposition et même des actes à caractère personnel (*voir plus loin*).

La mise en place d'une tutelle ou d'une curatelle nécessite une demande établie par un proche (conjoint, partenaire de pacs ou concubin, parent ou allié, voire personne résidant avec le majeur et entretenant avec lui des liens étroits et stables). Cette demande doit être accompagnée d'un certificat rédigé par un médecin spécialiste inscrit sur une liste spéciale établie par le procureur de la République. Désormais, l'article 1219 du Code de procédure civile précise le contenu circonstancié du certificat qui doit accompagner cette demande. Le médecin doit décrire avec précision l'altération des facultés mentales du majeur à protéger. Il donne au juge tout élément d'information sur l'évolution prévisible de l'altération. Il précise les conséquences de cette altération sur la nécessité d'une assistance ou d'une représentation, aussi bien pour les actes patrimoniaux que pour les actes à caractère personnel, ainsi que sur l'exercice du droit de vote. Le certificat précise également si l'audition du majeur est de nature à porter atteinte à sa santé ou si celui-ci est hors d'état d'exprimer sa volonté. Le juge a l'obligation de se prononcer sur le maintien ou non du droit de vote lorsqu'il prononce une mesure de tutelle.

Désormais, les mesures ont une durée limitée à cinq ans mais peuvent être renouvelées indéfiniment en fonction de l'état du patient.

On retiendra enfin que la loi introduit une nouvelle possibilité : le mandat de protection future (MPF). Il est organisé par les articles 477 et suivants du Code civil. Chacun a désormais la possibilité de désigner à tout moment une personne chargée de sa protection pour le cas où elle perdrait son autonomie. Ce type de mesure peut être adapté à des patients souffrant de troubles bipolaires. La personne choisit son mandataire et définit les missions qui lui seront confiées, soit dans un document signé devant notaire, soit par un acte sous seing privé à la condition de respecter alors les conditions d'un texte préétabli rédigé par le Conseil d'État (décret du 2 décembre 2007). Le mandat est mis en œuvre lorsque le sujet a perdu la faculté de décider seul de ses intérêts. Celui-ci est déterminé par un certificat médical établi par un médecin spécialiste inscrit sur la liste précitée. Ce certificat est remis au greffe du juge des tutelles par la personne mandataire désignée. Le fonctionnement de ce mandat de protection future est surveillé par le juge qui peut y mettre fin si l'état du sujet le justifie ou si le mandataire ne l'exerce pas correctement.

La loi prévoit également la manière dont pourront être gérées les décisions à caractère personnel. Cet aspect est prévu dans les articles 457-1 et suivants du Code civil. Les actes à caractère personnel sont nombreux. On retiendra surtout pour ce qui nous intéresse qu'il peut s'agir des actes concernant le choix de la résidence mais surtout des actes concernant la santé et les soins. Le principe général est de laisser persister des possibilités de décision en cette matière jusqu'à preuve que le sujet protégé par la loi n'en est plus capable. Ainsi peut-on imaginer qu'un sujet sous tutelle puisse prendre des décisions à caractère personnel.

Cependant l'article 459-1 du Code civil précise que les dispositions particulières prévues dans le Code de la santé publique s'appliquent préférentiellement aux dispositions générales du Code civil. Ainsi, en matière de santé, ce sont donc les dispositions des articles L. 1111-2 et L. 1111-4 concernant l'information et le consentement qui s'appliquent pour les sujets en tutelle, à savoir que les décisions sont prises par le tuteur, éventuellement autorisé par le juge des tutelles. Pour les sujets sous sauvegarde de justice ou sous curatelle, le principe est celui du Code civil, à savoir décision du sujet lui-même jusqu'à preuve qu'il n'en est pas capable. En ce cas, il faut se retourner vers le juge qui pourra donner l'autorisation à l'organe de protection de prendre la décision sous réserve de respect des dispositions du Code civil et notamment de l'article 459.

RESPONSABILITÉ DU MÉDECIN

Qu'attend-on du médecin ?

Généralités

Dans le court chapitre consacré aux aspects juridiques et médicolegaux d'un ouvrage portant sur une pathologie psychiatrique spécifique, il n'est pas possible d'aborder cet aspect de manière détaillée. On retiendra, de manière générale, que ce sont a priori nos actes qui nous engagent et non directement ceux de nos patients. En revanche, des décisions inappropriées, des carences ou des négligences peuvent être à l'origine d'actes préjudiciables des patients envers eux-mêmes ou envers autrui. On peut alors rechercher la responsabilité du médecin. Cette dernière peut se traduire par une infraction pénale lorsque celle-ci est inscrite dans le Code ou par une obligation de réparation des préjudices subis par le patient ou des tiers du fait de l'activité, de la négligence ou de la carence du médecin.

Même si la probabilité d'engagement de la responsabilité d'un médecin est faible, il convient de connaître les situations les plus problématiques et de savoir quelles sont les obligations que la société impose au médecin.

Nous avons déjà souligné que, dès l'instant où l'état d'un patient le requiert et que ce dernier est hospitalisé dans un établissement de santé, le médecin a l'obligation de faire une déclaration en vue d'une sauvegarde de justice au procureur de la République. Il engage sinon sa responsabilité civile et pourrait être conduit à réparer les préjudices causés par le patient à lui-même ou à un tiers du fait d'une décision inadaptée.

Il est par ailleurs bien difficile de proposer une liste des troubles du comportement qu'un patient, présentant une pathologie bipolaire, peut connaître à l'occasion des épisodes critiques. On pourrait les résumer en précisant qu'il peut s'agir d'actes nuisibles à des tiers ou au patient lui-même. Cela peut aller jusqu'à des violences ou des homicides en matière d'hétéro-agressivité et jusqu'à un décès par suicide en matière d'auto-agressivité, notamment chez le patient déprimé. Cela peut également recouvrir des actes d'escroquerie chez son patient maniaque par exemple, mais aussi des carences ou négligences du patient du fait de son marasme dépressif, aussi bien dans sa vie patrimoniale (pour un chef d'entreprise, par exemple) que dans sa vie personnelle (difficultés dans le lien conjugal ou la prise en charge des enfants).

C'est d'abord la connaissance correcte de la pathologie et de ses conséquences. Ainsi, en matière de troubles bipolaires, on sait que la pathologie dépressive peut parfois être à l'origine de crimes graves, souvent envers les proches, principalement lorsque le trouble est associé à une crise existentielle (séparation de couple, épisode passionnel, par exemple), surtout si l'épisode dépressif survient sur un terrain de trouble grave de la personnalité et en association avec un abus d'alcool ou de substance [8].

L'exaltation maniaque conduit à des violences de moindre gravité que dans la dépression mais à une fréquence plus importante. On sait que l'absence de traitement ou une prescription inadaptée peuvent favoriser le risque de passage à l'acte. Il est donc particulièrement important de surveiller ces aspects et de mettre en œuvre tous les moyens à notre disposition. En particulier, la réforme de la loi sans consentement permet de provoquer des hospitalisations même en l'absence de tiers (*voir* plus haut). La qualité du traitement prescrit pourrait également être mise en cause.

L'un des risques les plus importants en matière d'engagement de la responsabilité du médecin est constitué par le geste suicidaire [6]. Là encore, dans un court chapitre, il n'est pas possible d'apporter tous les développements utiles [6]. On retiendra que le risque d'une sanction pénale est exceptionnel, mais il convient de garder en mémoire les conditions prévues par l'article 223-6 du Code pénal se rapportant à la non-assistance à personne en péril :

- l'existence d'un péril actuel ;
- une possibilité d'assistance ;
- la constatation d'une abstention du médecin ;
- le refus volontaire d'agir de ce dernier.

Ce n'est que si ces quatre conditions sont réunies qu'une condamnation peut intervenir.

Le risque d'engagement de la responsabilité civile (pour le médecin libéral ou intervenant en clinique) ou d'une responsabilité administrative (pour l'établissement public dans lequel est employé un médecin) est beaucoup plus fréquent. La jurisprudence concernant la responsabilité des médecins et établissements à l'occasion d'un geste suicidaire est complexe et peut être légèrement différente selon que l'on est devant un tribunal civil ou un tribunal administratif. On retient néanmoins que le médecin et l'établissement ont une obligation de moyens. Encore une fois, parmi ceux-ci, il ne faut pas oublier

toutes les possibilités d'hospitalisations sans consentement, soit avec l'aide d'un tiers, soit sans celui-ci, soit en passant par le préfet si une dangerosité avérée peut être démontrée (*voir plus loin*). Les critères pris en compte par la jurisprudence sont la prévisibilité du comportement du patient en fonction de ses antécédents, de son état actuel mais aussi des informations données par la famille, la nature de la surveillance exercée pendant son séjour hospitalier ainsi que l'adéquation des consignes médicales de surveillance et la qualité de l'organisation du service.

La responsabilité du médecin peut persister lorsque le patient est sorti, soit à l'occasion d'une permission qui n'aurait pas été délivrée dans des conditions légales ou avec la prudence requise, soit à la suite d'une sortie contre avis médical lorsque les informations concernant les risques que fait courir cette sortie n'ont pas été délivrées correctement.

Au total, le médecin qui prend en charge un patient bipolaire doit toujours rester très attentif à ses diverses obligations en fonction de l'évolution de l'état de son patient et de son oscillation possible entre les divers troubles émaillant ce type de pathologie.

HOSPITALISATION

Depuis la promulgation de la loi du 5 juillet 2011 « relative aux droits et à la protection des personnes faisant l'objet de soins psychiatriques et aux modalités de leur prise en charge », les personnes présentant un trouble bipolaire et décompensant tout autant dans les accès maniaques que dans les périodes dépressives mélancoliques sont particulièrement concernées par les soins sans consentement. L'étude d'impact, diffusée au parlement par le ministère de la Santé à l'occasion du débat sur la future loi, permet d'avoir des éléments sur les personnes relevant de soins sans consentement. Les personnes présentant des troubles de l'humeur, trouble dépressif sévère et état maniaque, constituent le second groupe des pathologies les plus représentées dans les soins sans consentement avec, pour l'année 2008, 12 043 patients concernés (pour mémoire les pathologies psychotiques représentent 29 427 patients, les troubles de la personnalité 8 675 personnes et les troubles du comportement liés à l'utilisation de substances psychoactives 7 639 personnes). L'étude d'impact du ministère rappelait que les hospitalisations sans consentement étaient stables entre 1998

et 2007, représentant 11 à 13 p. 100 des hospitalisations totales.

Réforme de la loi de 1990

Le Conseil constitutionnel a imposé en urgence une réécriture de la loi du 27 juin 1990. À l'occasion de deux questions prioritaires de constitutionnalité (QPC), le Conseil constitutionnel, dans une décision du 26 novembre 2010, a déclaré inconstitutionnelle l'hospitalisation à la demande d'un tiers (HDT) de la loi de 1990 et, dans une décision du 9 juin 2011, a de la même façon déclaré inconstitutionnelle l'hospitalisation d'office (HO). Le Conseil constitutionnel a fixé la date d'application de la nouvelle loi au 1^{er} août 2011. La réforme de la loi du 27 juin 1990 était considérée comme indispensable et urgente depuis plusieurs années. La loi Evin du 27 juin 1990 avait tout d'abord prévu l'obligation de sa réévaluation en 1995. La loi Kouchner du 4 mars 2002 a représenté une mise à jour importante pour l'hospitalisation d'office. Mais la jurisprudence européenne imposait de longue date une mise en conformité dans trois domaines : le bref délai du recours, l'information et l'obligation de recueillir les observations de la personne malade et surtout l'articulation des compétences entre le juge judiciaire et le juge administratif [10].

Mesures nouvelles de la loi du 5 juillet 2011

La loi du 5 juillet 2011 introduit plusieurs mesures nouvelles.

Contrôle du juge des libertés et de la détention au 15^e jour et tous les 6 mois

La loi du 5 juillet 2011 introduit un contrôle systématique du juge des libertés et de la détention (JLD) qui doit être réalisé au 15^e jour de l'hospitalisation contrainte du malade puis au 6^e mois. Le juge se prononce sur la mesure de soins sans consentement quelle qu'en soit la modalité. Il assure le contrôle de la régularité de la procédure (délai de saisine, conditions d'admission, certificats médicaux, demande du tiers...), mais réalise surtout un contrôle sur le fond en s'assurant, conformément à la décision du Conseil

constitutionnel, que l'atteinte à la liberté individuelle que constitue le soin psychiatrique sans consentement sous le régime de l'hospitalisation complète est bien « adaptée, nécessaire et proportionnée » (article L. 3211-3 du CSP) aux objectifs poursuivis. Le JLD reçoit le patient à une audience qui peut se dérouler soit au tribunal de grande instance, soit en vidéo conférence entre l'hôpital et le tribunal, soit dans une pièce spécialement aménagée à l'hôpital. La loi prévoit que le juge reçoit la personne malade à une audience publique, mais il est possible au magistrat de prononcer un huis clos sur demande, s'il existe un risque d'atteinte à l'intimité de la personne. Le juge valide ou invalide la mesure d'hospitalisation continue sous contrainte, mais il n'a pas le pouvoir de la modifier par lui-même. S'il décide de lever l'hospitalisation complète, il peut décider que cette levée ne prenne effet qu'à l'issue d'un délai de 24 heures, permettant à l'équipe soignante de mettre éventuellement en place un programme de soins ambulatoires sous contrainte si l'état du patient le justifie.

Soins pour péril imminent sans tiers

La loi du 5 juillet 2011 prévoit que, quand il est impossible de recueillir la demande du tiers, et s'il existe un « péril imminent » pour le patient, le directeur de l'établissement de soins spécialisés peut prononcer une admission à des soins sous contrainte sans tiers, en démontrant que tout a été fait pour rechercher un possible tiers.

Mise en place d'une période initiale de soins et d'observation de 72 heures

Un période initiale de soins et d'observation en hospitalisation continue de 72 heures est mise en place pour mieux évaluer la pathologie psychiatrique du patient, faire un examen médical ayant pour but d'éliminer une pathologie somatique et surtout pour convaincre le patient d'accepter des soins libres. Cette période d'observation et de soins en hospitalisation complète peut se faire dans un service de l'hôpital général sur une période maximale de 48 heures avant le transfert sur l'hôpital spécialisé.

Réécriture des dispositions spécifiques pour certains patients en soins à la demande du représentant de l'État

La loi du 5 juillet 2011 prévoyait des dispositions spécifiques pour des patients bénéficiant de soins à la demande du représentant de l'État quand

ceux-ci faisaient suite à une déclaration d'irresponsabilité pénale ou quand ils avaient séjourné pendant plus d'un an sur les 10 dernières années dans une unité pour malades difficiles (UMD). Dans une décision QPC n° 235 du 20 avril 2012, le Conseil constitutionnel a déclaré non constitutionnelle la procédure qui visait à soumettre ces patients à l'avis d'un collège constitué par le directeur de l'établissement et comportant le praticien hospitalier traitant, un praticien hospitalier nommé par le directeur et un membre de l'équipe soignante. Une réécriture des articles de la loi concernant ces articles va être indispensable avant le délai fixé par le Conseil constitutionnel du 1^{er} octobre 2013. Des précisions sur la dangerosité spécifique de ces patients devront figurer dans la loi.

Création des soins ambulatoires sans consentement

La loi introduit la possibilité de soins ambulatoires sans consentement dès la fin des 72 heures d'hospitalisation continue. Cette mesure se veut intermédiaire entre l'hospitalisation complète sous contrainte et la prise en charge ambulatoire libre. Elle peut être située dans le sillage des sorties d'essai d'HDT ou d'HO de la loi de 1990. Dans le cas des soins ambulatoires sans consentement, ce n'est plus l'hospitalisation qui est imposée mais les soins dont les modalités sont fixées par le programme de soins qui peut comporter hospitalisation de jour, hospitalisation à temps partiel, centre d'activités thérapeutiques (ATTF), consultations, visites à domicile, ateliers thérapeutiques... Le programme de soins établit le type de soins, le lieu des soins et la périodicité de ceux-ci sans mentionner la nature des traitements et en restant suffisamment large pour ne pas imposer à un patient des modalités de prise en charge qui seraient impossibles à réaliser par l'équipe soignante. Le JLD n'intervient pas de plein droit pour les patients relevant d'un programme de soins dans une prise en charge ambulatoire sous contrainte. Si le programme de soins comporte des journées d'hospitalisation complète, la liberté d'aller et de venir du patient doit être respectée (voir QPC du 20 avril précitée).

Dispositions nouvelles en cas de désaccord entre le psychiatre traitant et le préfet

Quand le préfet n'est pas d'accord au moment où le psychiatre traitant demande la fin de l'hospitalisation complète sur décision du représentant de l'État,

le directeur demande immédiatement un deuxième avis de psychiatre qui doit être rendu dans un délai de 72 heures. Si ce deuxième avis est conforme au premier, le préfet doit suivre et prendre un arrêté de fin d'hospitalisation complète. Si le deuxième avis n'est pas conforme au premier, le directeur saisit immédiatement le juge des libertés et de la détention. Le préfet peut maintenir l'hospitalisation complète, sauf si le juge impose la sortie.

Renforcement des droits des patients

La loi impose une obligation d'information des patients sur leurs droits et sur les voies de recours à chaque temps des soins et cela dans la mesure où leur état leur permet. Elle exige par ailleurs le recueil des observations des patients sur les décisions qui les concernent. Les commissions départementales de l'hospitalisation psychiatrique (CDHP) deviennent les commissions départementales des soins psychiatriques (CDSP). Elles recentrent leurs missions de contrôle sur les situations les plus sensibles : soins en cas de péril imminent ou de soins sans tiers ou encore de soins à la demande du directeur de l'établissement depuis plus d'un an. Les CDSP transmettent un rapport annuel au contrôleur général des lieux de privation de liberté.

Trois formes de soins sous contrainte de la loi du 5 juillet 2011

Trois modalités de soins sous contrainte sont prévues par la loi :

- les soins psychiatriques à la demande d'un tiers (ex.-HDT) qui peuvent être en mode « normal », en mode « péril imminent » sans tiers ou en procédure d'urgence ;
- les soins psychiatriques sur décision du représentant de l'État ;
- les soins ambulatoires sans consentement.

Soins psychiatriques à la demande d'un tiers ou soins sur décision du directeur d'établissement

PROCÉDURE « NORMALE » DE SOINS PSYCHIATRIQUES À LA DEMANDE D'UN TIERS (SDDE, EX.-HDT)

Cette procédure de soins sous contrainte est applicable devant la constatation de troubles mentaux nécessitant des soins assortis d'une surveillance

constante justifiant l'hospitalisation complète et quand le patient ne peut pas consentir à ces soins en raison de ses troubles mentaux. Cette procédure n'est applicable que si figure au dossier une demande manuscrite d'un tiers n'appartenant pas au personnel du centre hospitalier spécialisé qui va accueillir le patient.

Six certificats médicaux sont exigés par la loi ; ils doivent démontrer l'existence de troubles mentaux nécessitant des soins, l'impossibilité de consentir et la nécessité d'une surveillance constante :

- deux certificats médicaux initiaux doivent être réalisés : l'un d'un médecin n'appartenant pas à l'établissement d'accueil, l'autre d'un médecin pouvant exercer dans l'établissement d'accueil ;
- un certificat de 24 heures doit être réalisé par un psychiatre différent de celui qui a rédigé l'un des certificats initiaux. Il est joint à ce certificat une attestation confirmant qu'un examen somatique a été réalisé, cette attestation doit figurer au dossier médical du patient ;
- un certificat de 72 heures peut être réalisé par le psychiatre qui a signé celui des 24 heures ;
- après le 5^e jour et avant le 8^e jour, un avis conjoint de deux psychiatres est rédigé confirmant le maintien de la mesure ou la fin de l'hospitalisation sous contrainte. S'il y a maintien de la mesure d'hospitalisation sous contrainte, cet avis est transmis, au plus tard le 12^e jour, par le directeur au JLD pour planification d'une audience au 15^e jour.

Le JLD reçoit en audience au 15^e jour. Il rend ausculté son ordonnance qui valide ou invalide la mesure en cours :

- un certificat mensuel doit être réalisé quand la mesure est maintenue ;
- un certificat est réalisé huit jours avant le 6^e mois dans la perspective d'une audience du juge des libertés à la date anniversaire du 6^e mois ;
- si le patient est maintenu dans la mesure sur plus d'un an, le JLD se prononce à cette date avec l'avis d'un collègue nommé par le directeur de l'établissement de soins, comportant un psychiatre participant à la prise en charge, un psychiatre extérieur et un membre de l'équipe de soin.

PROCÉDURE DE SOINS PSYCHIATRIQUES SANS TIERS EN CAS DE PÉRIL IMMINENT

La loi introduit une nouvelle procédure d'admission en soins psychiatriques sans tiers en cas de péril imminent. Cette procédure est applicable quand des troubles mentaux nécessitent des soins, quand il est impossible de recueillir le consentement du patient et en cas de péril imminent et si aucun tiers ne peut être

sollicité. Le certificat initial ne peut être réalisé par un psychiatre de l'établissement. Les certificats des 24 heures et 72 heures doivent émaner de psychiatres distincts.

PROCÉDURE DE SOINS PSYCHIATRIQUES À LA DEMANDE D'UN TIERS EN CAS D'URGENCE

Dans ce cas un seul certificat initial est requis ; il peut émaner d'un médecin pouvant exercer dans l'établissement d'accueil et est joint à la demande manuscrite du tiers. Le certificat de 24 heures est impérativement rédigé par un psychiatre différent de celui qui a rédigé le certificat initial. Le certificat de 72 heures est rédigé par un psychiatre différent du 24 heures. Le reste de la procédure est identique avec audience du JLD au 15^e jour, puis au 6^e mois.

Soins psychiatriques sur décision du représentant de l'État (SDRE, ex.-HO)

Deux procédures sont possibles : la procédure normale et celle sur décision du maire.

SOINS PSYCHIATRIQUES SUR DÉCISION DU REPRÉSENTANT DE L'ÉTAT (PROCÉDURE « NORMALE »)

Les préalables sont l'existence de troubles mentaux nécessitant des soins et un comportement compromettant la sûreté des personnes ou pouvant porter atteinte de façon grave à l'ordre public.

Un certificat médical initial décrit les troubles et argumente le fait qu'ils compromettent la sûreté des personnes ou portent atteinte de façon grave à l'ordre public. Un arrêté préfectoral motivé est à l'origine de la mesure.

Les certificats des 24 heures et 72 heures sont rédigés par le psychiatre assurant la prise en charge du patient. Entre le 5^e et le 8^e jour, un certificat confirme la mesure en vue de l'audience du JLD au 15^e jour. Par la suite, les certificats sont mensuels jusqu'au 3^e mois.

Au 6^e mois, un certificat confirme la mesure avant audience du JLD.

SOINS PSYCHIATRIQUES SUR DÉCISION DU MAIRE EN CAS DE DANGER IMMÉDIAT

Dans ce cas, la mesure est initiée par un arrêté du maire ordonnant les mesures provisoires de placement. Il est requis un certificat circonstancié d'un médecin qui doit justifier l'existence de troubles mentaux nécessitant des soins et le fait que les troubles sont de nature à compromettre la sûreté des personnes ou à porter atteinte de façon grave à l'ordre public ;

ce certificat est obligatoire, la notoriété publique ne pouvant plus être retenue depuis une QPC du Conseil constitutionnel du 6 octobre 2011.

Les modalités ultérieures sont identiques à la procédure ci-dessus.

Soins ambulatoires sans consentement

La loi du 5 juillet introduit une possibilité de soins ambulatoires sans consentement après proposition par le psychiatre traitant d'un programme de soins comportant les modalités des soins (hôpital de jour, CATTP, consultations...) leur rythme et la modalité du traitement. Ce programme doit être rédigé sans détails superflus et surtout sans engagement non tenable par l'équipe d'accueil prenant la responsabilité de la prise en charge du patient.

Une modification de la loi a été adoptée par le Parlement le 19 septembre 2013. Elle prévoit quelques modifications pratiques, notamment une intervention plus précoce du juge (à 12 jours) avec saisine obligatoire avant J8 et donc la disparition de l'avis conjoint avant J12, des permissions jusqu'à 48 heures sans accompagnement, reprenant la pratique antérieure à la loi du 5 juillet, des audiences préférentiellement à l'hôpital avec un « huis clos » de droit s'il est demandé par le patient ou encore l'assistance obligatoire du patient par un avocat. Surtout, elle redéfinit la catégorie des patients les plus dangereux, qui serait limitée à ceux ayant bénéficié des dispositions de l'article 122-1 du Code pénal pour des infractions concernant des faits punis d'au moins 5 ans d'emprisonnement en cas d'atteinte aux personnes ou d'au moins 10 ans d'emprisonnement en cas d'atteinte aux biens, mais plus pour les patients ayant séjourné en unité pour malades difficiles. Ces dernières perdent d'ailleurs leur statut spécial.

Parmi d'autres modifications moins importantes, on peut citer la fourniture d'un certificat se prononçant sur la nécessité de poursuivre l'hospitalisation complète ou non en cas d'appel à une décision du juge des libertés et de la détention ou encore le fait que l'avis du psychiatre à J8 devrait être motivé « au regard de l'état de santé du patient et de l'expression de ses troubles mentaux ».

Ces modifications s'appliquent à compter du 1^{er} septembre 2014, sauf celle relative à la définition des patients les plus dangereux qui est d'application immédiate.

VIOLENCES ET TROUBLES DE L'HUMEUR

L'opinion publique associe de façon très habituelle, et dans la plupart des pays, violences et schizophrénie, mais fait peu de rapports entre troubles de l'humeur et violence. De la même façon, si beaucoup d'études ont été consacrées au rapport entre violence et schizophrénie, il y a peu de travaux concernant violence et troubles bipolaires [2, 3, 7-9].

Une audition publique a été organisée par la Haute Autorité de santé en décembre 2010 sur le thème : « Dangerosité psychiatrique : étude et évaluation des facteurs de risque de violence hétéro-agressive chez les personnes ayant des troubles schizophréniques ou des troubles de l'humeur » [1]. Nous renvoyons aux données du rapport d'orientation de la commission d'audition s'appuyant sur l'étude de la littérature internationale, mais aussi sur l'audition des experts retenus par la commission. Celle-ci constatait que le nombre d'études concernant la violence au décours de troubles de l'humeur était très réduit en comparaison des études rapprochant violence et troubles schizophréniques.

Dans un travail de 2008, A. Pulay et al. [9] retrouvaient des actes violents chez 0,7 p. 100 des personnes explorées en l'absence de trouble mental sévère, chez 25 p. 100 des personnes enquêtées en cas de trouble bipolaire de type I, 2,5 p. 100 en cas de trouble bipolaire de type I sans co-morbidité d'abus de substances, 13,6 p. 100 en cas de trouble bipolaire de type II et 5,1 p. 100 en cas de trouble bipolaire de type II sans co-morbidité d'abus de substances.

Dans une étude de 2009, E. Elbogen et al. [2] relèvent des actes violents chez 2 p. 100 de la population enquêtée en l'absence de trouble mental sévère, 13,5 p. 100 en cas de trouble bipolaire avec abus de substances et uniquement 3,5 p. 100 en cas de trouble bipolaire sans abus de substances.

Pour S. Fazel et al. en 2010 [3], les personnes souffrant d'un trouble bipolaire sont plus à risque de commettre une infraction avec violence que la population générale, mais cette association est surtout en rapport avec la co-morbidité d'abus de substances et avec les facteurs environnementaux, plutôt qu'avec le diagnostic de trouble bipolaire.

Le type d'infractions retrouvé dans le trouble bipolaire est surtout constitué d'infractions contre les biens à type de dégradations, de vols ou de vandalisme. Il

est signalé aussi des conduites sous l'effet de stupéfiants, mais surtout des menaces verbales ou des coups et blessures. Les homicides sont peu fréquents mais il faut signaler les cas d'homicide suicide en rapport avec des dépressions mélancoliques. Comme le signale la commission d'audition : « la fréquence des homicides-suicides, par définition non judiciairisés, est un facteur indéniable de sous-estimation du rôle de la dépression dans le passage à l'acte violent ».

RÉFÉRENCES

1. AUDITION PUBLIQUE HAS. Dangerosité psychiatrique : étude et évaluation des facteurs de risque de violence hétéro-agressive chez les personnes ayant des troubles schizophréniques ou des troubles de l'humeur (http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1069220/dangerosite-psychiatrique-etude-et-evaluation-des-facteurs-de-risque-de-violence-hetero-agressive-chez-les-personnes-ayant-des-troubles-schizophréniques-ou-des-troubles-de-lhumeur, consulté le 1^{er} mai 2012).
2. ELBOGEN EB, JOHNSON SC. The intricate link between violence and mental disorder : results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry*, 2009, 66 : 152-161.
3. FAZEL S, LICHTENSTEIN P, GRANN M et al. Bipolar disorder and violent crime. New evidence from population-based longitudinal studies and systematic review. *Arch Gen Psychiatry*, 2010, 67 : 931-938.
4. JONAS C. La protection juridique de la personne âgée dépendante. Paris, Institut Alzheimer, 2009, 48 pages.
5. JONAS C. Les aspects médicaux de la protection des majeurs. *Droit de la famille*, 2007, 5 : 8-11.
6. JONAS C. Les responsabilités du médecin et de l'intervenant en matière de suicide et de geste suicidaire. *Encycl Méd Chir (Paris)*, Psychiatrie, 2012, 37-501-A-10.
7. LE BIHAN P, BOURGEOIS M. Crimes et violences dans les troubles affectifs. *Confront Psychiatr*, 2008, 47 : 121-147.
8. LE BIHAN P. Quelles sont les données de la littérature concernant la violence hétéroagressive chez les personnes présentant un trouble de l'humeur ? Audition publique HAS, décembre 2010, texte des experts : 55-90.
9. PULAY AJ, DAWSON DA, HASIN DS et al. Violent behavior and DSM-IV psychiatric disorders: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J Clin Psychiatry*, 2008, 69 : 12-22.
10. SENON JL, JONAS C, VOYER M. Les soins sous contrainte des malades mentaux depuis la loi du 5 juillet 2011 « relative aux droits et à la protection des personnes faisant l'objet de soins psychiatriques et aux modalités de leur prise en charge ». *Ann Méd Psychol*, 2012, 170 : 211-215.
11. SENON JL, JONAS C, VOYER M. Psychiatrie légale et criminologie clinique. Paris, Masson, 2013.

TROUBLES GRAVES DE L'HUMEUR ET CRIMINALITÉ VIOLENTE

.....

M. Bénézech et P. Le Bihan

« Tout ce qui est dans la nature est ou chose ou effet, or le bien et le mal ne sont ni choses ni effets, donc ni l'un ni l'autre n'existent dans la nature. »

Baruch Spinoza, *Court Traité*

De nombreuses recherches ont montré une association modérée mais significative entre troubles mentaux majeurs et criminalité violente, en particulier dans la schizophrénie, même si les patients atteints de ces pathologies ne représentent qu'une part assez faible des auteurs de violence en général [4, 9, 24, 38]. Les études sur une relation entre troubles de l'humeur et comportements violents sont en comparaison plus rares, bien que les sujets bipolaires soient à haut risque d'addiction co-morbide qui augmente le risque de violence. Divers ouvrages réputés sur les troubles affectifs n'évoquent même pas ce problème, pas plus que nombre d'articles de fond ou de revues de la littérature. Cet article n'est qu'un bref aperçu sur quelques travaux scientifiques illustrant notre propos. On trouvera en particulier dans nos publications antérieures une analyse et une bibliographie beaucoup plus exhaustives sur la question [5, 28].

PRÉVALENCE ET RISQUE DE VIOLENCE HÉTÉRO-AGRESSIVE CHEZ LES PERSONNES PRÉSENTANT UN TROUBLE AFFECTIF MAJEUR

Études épidémiologiques

Échantillons représentatifs de la population générale

Ces travaux révèlent une augmentation du nombre d'actes de violence chez les sujets présentant un

trouble de l'humeur, en comparaison avec la population générale. Une importante recherche, portant sur des échantillons représentatifs de la population générale aux États-Unis entre 1990 et 1992, la *national comorbidity survey* (NCS), montre que la violence concernait 2 p. 100 des personnes ne réunissant pas les critères d'un trouble psychiatrique dans l'année précédente, cette prévalence étant plus élevée en cas de dépression majeure (7 p. 100), dysthymie (9 p. 100) ou trouble bipolaire (16 p. 100). Les sujets présentant un trouble de l'humeur avaient ainsi plus de probabilité de rapporter des comportements violents que le groupe ne recevant aucun diagnostic, les odds-ratios (OR) étant respectivement de 4,8 pour la dysthymie, 3,8 pour la dépression majeure et de 9,5 pour le trouble bipolaire. Le risque de violence augmentait avec la co-morbidité, notamment avec un abus d'alcool ou de substances [10, 32].

E. Elbogen et S. Johnson ont étudié 34 653 personnes ayant participé à l'étude *national epidemiologic survey on alcohol and related conditions* (NESARC). Les patients avec une maladie mentale sévère telles que la schizophrénie, les troubles bipolaires ou la dépression majeure avaient une probabilité significativement plus élevée d'avoir des antécédents de violence que les personnes indemnes (OR 2,96, $p < 0,001$). Les analyses multivariées montrent cependant que la maladie mentale sévère seule ne prédit pas significativement le comportement violent ultérieur. Celui-ci apparaît plutôt lié à des facteurs historiques (violence antérieure, détention juvénile, abus physique par les parents, violence ou arrestation parentale), cliniques

(co-morbidité entre maladie mentale et addiction, perception délirante de menaces cachées), prédispositions (jeune âge, sexe masculin, faibles revenus) et contextuels (séparation ou divorce récent, absence d'emploi, victimisation). La plupart de ces facteurs de risque étaient statistiquement plus fréquents chez les sujets ayant une maladie mentale sévère, augmentant la probabilité de violence. Le risque le plus élevé, environ 10 fois plus important que pour des sujets présentant un trouble mental sévère isolé, concernait les patients cumulant une pathologie mentale sévère, un abus de substance et des antécédents violents. Pour ces auteurs, le trouble mental majeur est clairement en rapport avec le risque de violence, mais son rôle causal est complexe, indirect et s'inscrit dans une constellation d'autres facteurs importants, individuels et situationnels. Sans addiction ni antécédent de violence, le trouble mental aurait la même probabilité de violence que la population générale [13].

Cohortes de naissances

S. Hodgins et al. ont étudié 324 401 sujets nés au Danemark et âgés de 43 à 46 ans lors du recueil de données. Cette étude montre que, si 13 p. 100 des hommes sans antécédent d'hospitalisation en psychiatrie ont été arrêtés au moins une fois pour infraction criminelle, cette proportion atteint 20 p. 100 des hommes déjà hospitalisés pour dépression psychotique et 27 p. 100 pour ceux ayant un diagnostic de trouble bipolaire. Les troubles sévères de l'humeur sont également associés à une augmentation du risque d'arrestation chez les femmes. En outre, le nombre d'infractions violentes était augmenté chez les sujets présentant un trouble affectif majeur. Alors que 6,3 p. 100 des hommes et 0,6 p. 100 des femmes souffrant d'un trouble de l'humeur grave ont été condamnés pour au moins une infraction violente, cette criminalité ne concernait que 3,3 p. 100 des hommes et 0,2 p. 100 des femmes indemnes de trouble mental [25].

Brennan et al. ont analysé une cohorte de 358 180 personnes nées entre 1944 et 1947 au Danemark. Leur étude met en évidence une relation significative positive entre les troubles mentaux majeurs conduisant à une hospitalisation et la violence criminelle (OR de 2 à 8,8 pour les hommes et 3,9 à 23,2 pour les femmes). Les personnes hospitalisées pour troubles mentaux étaient responsables d'un pourcentage disproportionné de violences commises par les membres de cette cohorte de naissance. Les sujets présentant une psychose affective, sans diagnostic secondaire d'addiction ou de trouble de la

personnalité, n'apparaissaient cependant pas plus à risque d'arrestation pour crime violent que les sujets sans antécédent d'hospitalisation [9].

Plusieurs auteurs soulignent une possible sous-estimation du risque de violence associé aux troubles affectifs dans ces études épidémiologiques. Les personnes ayant réalisé un suicide au décours immédiat de leur passage à l'acte ne sont pas incluses alors qu'il est raisonnable de penser que beaucoup étaient dépressives. Nombre d'auteurs de violence n'ayant jamais été hospitalisés pourraient présenter un trouble de l'humeur, un abus de substances ou un trouble de la personnalité.

Études portant sur des populations cliniques

Patients hospitalisés ou externes

J. Modestin et al. ont comparé les dossiers criminels de 261 patients hommes hospitalisés, présentant un trouble bipolaire ou dépressif selon les critères RDC (*research diagnostic criteria*), avec ceux d'un échantillon d'hommes appariés pour l'âge, les données sociodémographiques et vivant dans le même environnement en Suisse. La probabilité d'avoir eu affaire avec la justice était 1,65 fois plus grande chez les sujets présentant des troubles de l'humeur que dans la population générale contrôlée. En dehors des infractions sexuelles ou relatives à la circulation, les infractions de tout type étaient significativement plus fréquentes, avec un taux de récurrence plus élevé. Les patients hospitalisés étaient plus souvent jeunes, célibataires, d'une classe sociale plus défavorisée, avec un trouble de la personnalité et/ou une dépendance aux substances [33].

J. Modestin et O. Wuermle ont également comparé 261 hommes ayant un trouble bipolaire ou dépressif et 282 hommes schizophrènes, tous admis à l'hôpital psychiatrique universitaire de Berne, avec un échantillon représentatif de la population générale. Les patients ayant un trouble de l'humeur étaient plus nombreux à avoir des antécédents de condamnation criminelle (n = 110, soit 42 p. 100) que les schizophrènes (n = 97, soit 34 p. 100), l'abus de substance étant aussi plus fréquent. Pour tous les hospitalisés, en cas de conduites addictives, on retrouvait 2 fois plus souvent un dossier criminel (50 versus 26 p. 100), un plus grand nombre d'infractions et une probabilité plus forte de récurrence. En revanche, les patients présentant un trouble affectif sans abus de substance

avaient les mêmes taux de criminalité et de récidive que les sujets contrôles de la population générale [34].

S. Fazel et al. ont réalisé une méta-analyse à partir de 9 études sur le risque de violence chez des sujets présentant un trouble bipolaire (n = 6 383) en comparaison avec des sujets contrôles de la population générale (n = 112 944). La synthèse de ces données montre que 9,8 p. 100 (n = 625) des bipolaires avaient une évolution violente, pour seulement 3 p. 100 des personnes de la population générale. Les OR pour le risque de violence variaient de 2 à 9 et l'OR pour l'ensemble de 4,1 [IC 95 p. 100 : 2,9-5,8] avec cependant une grande hétérogénéité entre les études [19].

À partir de registres nationaux, ces mêmes auteurs ont encore comparé le taux d'infractions violentes de 3 743 patients présentant un trouble bipolaire et pris en charge dans des hôpitaux en Suède entre 1973 et 2004 avec celui de 37 429 sujets contrôles de la population générale (critères CIM-8, CIM-9, CIM-10). La prévalence des condamnations pour infraction violente parmi les bipolaires était de 8,4 p. 100 (n = 314) versus 3,5 p. 100 pour les sujets contrôles. L'OR pour les infractions violentes chez les bipolaires était de 2,3. Les auteurs précisent que le risque était en majorité « confiné » aux sujets bipolaires abusant de substance. Ils concluent à un risque augmenté d'infraction violente chez ces patients. En l'absence d'addiction co-morbide, ils considèrent cependant que le risque associé à la maladie en elle-même est minime en comparaison avec celui des personnes de la population générale [19].

Suivi de patients après une hospitalisation

S. Hodgins et al., déjà cités, ont réalisé une étude de suivi sur 2 ans après la sortie de l'hôpital de 30 hommes présentant un trouble de l'humeur sévère (18 bipolaires et 12 déprimés majeurs) et de 74 hommes schizophrènes. Les sujets avec un trouble affectif étaient deux fois plus nombreux à être condamnés pour une infraction criminelle durant la période de suivi (33 p. 100) que les schizophrènes (15 p. 100). La fréquence des infractions violentes était également 3 fois plus importante (30 p. 100) que chez les schizophrènes (10 p. 100). Les troubles de l'humeur se différenciaient de la schizophrénie par une prévalence plus forte sur la vie entière d'abus/dépendance à l'alcool (50 versus 27 p. 100). L'usage de drogue et l'intensité de la prise en charge en ambulatoire étaient significativement associés à la criminalité, notamment violente, de ces personnes [25].

C. Graz et al., utilisant un registre national du crime, ont recensé les infractions commises après leur sortie par 1 561 patients présentant des troubles affectifs et pris en charge entre 1990 et 1995 dans un hôpital universitaire de Munich. Les comportements antisociaux et violents étaient plus nombreux dans le groupe maniaque où environ 16 p. 100 des sujets avaient commis une infraction durant la période d'observation suivant leur sortie de l'hôpital. 5,6 p. 100 avaient été condamnés pour des blessures physiques. Parmi les divers délits, les atteintes contre les biens étaient les plus fréquentes. L'étude recensait cependant chez les maniaques un nombre significatif d'infractions violentes (48 cas), à type d'agression physique le plus souvent (19 cas, soit 46 p. 100), mais aussi un homicide et deux viols. En comparaison, la délinquance et la violence étaient rares pour les patients présentant un trouble dépressif majeur : 10 dépressifs seulement sur 702 (1,4 p. 100) avaient commis des actes violents. Pour les auteurs, ces données sont en faveur d'une association modérée entre troubles de l'humeur et criminalité [21].

Études portant sur des populations médicolécales

Personnes en attente de jugement, irresponsabilisées ou condamnées

Parmi 187 hommes reconnus pénalement irresponsables après une infraction en raison de leurs troubles mentaux et admis dans une unité de psychiatrie légale aux États-Unis, W. London et B. Taylor trouvent une proportion importante de patients présentant des troubles caractérisés de l'humeur avec 34 p. 100 de patients bipolaires pour seulement 20 p. 100 de schizophrènes. La proportion des bipolaires ayant commis des crimes violents (55 p. 100, dont 3 p. 100 de meurtres) était cependant moins importante que dans l'ensemble de l'échantillon (68 p. 100, dont 15 p. 100 de meurtres). La fréquence des homicides parmi les déprimés était par contre très élevée (7 cas sur 9, soit 78 p. 100) [29].

C. Wallace et al. ont étudié les 4 156 personnes condamnées pour des crimes par la Haute Cour dans l'état de Victoria en Australie entre 1993 et 1995. Un quart (25 p. 100) de ces condamnés avaient eu un contact antérieur avec la psychiatrie publique. Les troubles de la personnalité et les conduites addictives comptaient pour beaucoup dans cette relation, mais la schizophrénie et les troubles affectifs étaient

également surreprésentés, notamment en cas d'usage ou de dépendance aux substances. En comparaison avec la population générale, les personnes ayant eu un contact psychiatrique antérieur aux faits pour une psychose affective avaient une probabilité 5,4 fois supérieure pour les hommes et presque 17 fois supérieure pour les femmes de commettre un homicide. Le risque homicidaire paraît ainsi plus élevé chez les femmes présentant des troubles affectifs majeurs. Ces auteurs concluent à une « association robuste » entre une condamnation pour des infractions impliquant de la violence interpersonnelle et le fait d'avoir eu un traitement, notamment pour trouble de l'humeur. Ils précisent cependant que la probabilité, bien que supérieure à celle de la population générale, reste faible pour qu'une personne souffrant d'un trouble affectif commette un crime violent [40].

Personnes détenues

Les recherches sur les populations de détenus révèlent aussi une augmentation de la prévalence des troubles affectifs majeurs par rapport à la population générale. Selon D. Eaves, la proportion des troubles de l'humeur en détention est de 3 à 25 p. 100 des sujets selon les études, taux parfois plus élevés chez les femmes [12].

C. Quanbeck et al. soulignent le fait que la prévalence du trouble bipolaire I est 6 fois plus élevée en prison que dans la population générale (6 versus 1 p. 100 dans l'étude ECA). Dans leur recherche sur 66 détenus présentant un trouble de type I (DSM-IV) aux États-Unis, les patients incarcérés sont plus souvent des hommes, sont plus jeunes, avec un usage co-morbide de substance et des hospitalisations plus fréquentes (en moyenne 3,4 fois par an versus 1,1 fois par an) et plus courtes (9 jours versus 16 jours) par comparaison à un groupe témoin de patients bipolaires I déjà hospitalisés sans leur consentement mais sans antécédent d'emprisonnement [36].

S. Fazel et J. Danesh ont réalisé une importante méta-analyse portant sur 62 études provenant de 12 pays et incluant 22 790 détenus dont 18 350 hommes (81 p. 100). La synthèse de ces travaux fait ressortir que 3,7 p. 100 des hommes incarcérés ont des troubles psychotiques et 10 p. 100 une dépression majeure, ces pourcentages étant respectivement de 4 et 12 p. 100 chez les femmes. En comparaison avec la population générale d'âge similaire en Grande-Bretagne ou aux États-Unis, les détenus avaient 2 à 4 fois plus de troubles psychotiques et de dépression majeure [18].

En France, une étude conduite en 2001 sur l'ensemble des sujets entrants ou suivis en détention dans les établissements pénitentiaires comportant un service médico-psychologique régional (SMPR) retrouve une prévalence de 27,4 p. 100 de troubles dépressifs à l'entrée et de 6,8 p. 100 de troubles de l'humeur parmi les patients pris en charge [35]. Les résultats d'une autre importante enquête épidémiologique, à l'initiative de la Direction générale de la santé et du ministère de la Justice, confirment la fréquence élevée de troubles psychiatriques chez les personnes détenues, notamment de troubles de l'humeur. La prévalence des troubles affectifs actuels, selon le diagnostic établi par un double consensus de cliniciens, est respectivement de 24 p. 100 pour le trouble dépressif majeur, 4,8 p. 100 pour la dysthymie, 3,1 p. 100 pour le trouble bipolaire (sur la vie entière) et 3,6 p. 100 pour l'épisode maniaque ou hypomaniaque (critères DSM-IV et CGI > 5). Bien évidemment, la condamnation et les conditions de détention peuvent avoir un impact sur l'incidence de ces troubles. Ces pourcentages sont plus élevés que dans diverses études internationales [16].

McDermott et al. ont comparé les femmes détenues ayant reçu le diagnostic DSM-IV de trouble bipolaire I dans une prison des États-Unis à un échantillon de patientes ayant le même diagnostic mais sans antécédent d'incarcération. L'usage de substances est fortement lié au risque d'arrestation criminelle. La fréquence de la co-morbidité d'usage de substances pour les détenues bipolaires était considérablement plus élevée que pour les patientes bipolaires dans la communauté (OR : 38,8). Les femmes bipolaires avec addiction aux toxiques avaient également davantage de risque d'incarcération pour infraction violente (non sexuelle) (32 p. 100) [30].

Auteurs d'homicide

HOMICIDE EN GÉNÉRAL

La fréquence des troubles de l'humeur chez les meurtriers toutes catégories varie de 1,4 à 20,7 p. 100 dans la plupart des études récentes [28]. Plusieurs travaux mettent en évidence un taux de dépression majeure, sur la vie entière ou au moment des faits, plus élevé chez les auteurs d'homicide que dans la population générale.

M. Eronen et al. montrent que les comportements homicides en Finlande, pays présentant un taux de criminalité relativement bas, sont associés de façon significative avec plusieurs troubles mentaux spécifiques selon les critères DSM-III-R. Sur

693 meurtriers, un trouble dépressif était diagnostiqué pour 27 hommes (3 p. 100) et 5 femmes (6 p. 100) et une dysthymie chez 13 hommes (1,4 p. 100) et une femme (1,2 p. 100). Le risque relatif de commettre un homicide était légèrement augmenté pour les patients présentant un épisode dépressif majeur, l'OR étant de 1,9 pour les hommes et 2,1 pour les femmes [15].

En France, S. Richard-Devantoy a analysé 210 expertises d'auteurs d'homicide entre 1975 et 2005. Quinze sujets (7 p. 100), soit 9 femmes et 6 hommes, présentaient un trouble de l'humeur au moment des faits. Les pathologies consistaient en un épisode dépressif avec caractéristiques mélancoliques ou symptômes psychotiques (60 p. 100), un épisode dépressif majeur isolé (13 p. 100), plus rarement un trouble bipolaire, un trouble cyclothymique, une dysthymie ou une hypomanie (6,7 p. 100). Les idées délirantes étaient fréquentes (40 p. 100), à thèmes préférentiel de persécution, de ruine, d'hypocondrie, de jalousie ou de sexualité. Une idéation suicidaire était souvent présente (75 p. 100). La co-morbidité sur la vie entière était plutôt rare, notamment pour l'alcool (13 p. 100) ou les troubles de personnalité (7 p. 100). Quatre sujets avaient consommé de l'alcool au moment des faits [38].

Là encore, divers auteurs font remarquer que les recherches pourraient être passées à côté d'un nombre important de meurtriers souffrant d'une psychopathologie sévère. Par exemple, les homicides suivis de suicide sont exclus de ces statistiques, alors que leur fréquence est comparativement plus importante dans les pays où le taux d'homicide est bas.

FILICIDE

Dans une recherche de S. Hatters Friedman et al. sur 30 auteurs de filicide suivi de suicide, des signes de dépression ou de symptômes dépressifs étaient observables pour 57 p. 100 des parents (70 p. 100 des mères et 50 p. 100 des pères). La majorité des motifs étaient altruistes (70 p. 100) avec désir de soulager l'enfant de souffrances réelles ou imaginaires. Dans les filicides commis par des mères présentant des troubles mentaux sévères, 49 p. 100 d'entre elles étaient déprimées au moment des faits. Les symptômes dépressifs s'accompagnaient souvent de préoccupations inquiètes sur l'état de santé de l'enfant et sur la capacité maternelle à le prendre en charge, d'idéation suicidaire ou de pensées psychotiques. Ces mères dépressives étaient souvent fortement investies dans le désir d'être une bonne mère et faisaient part de motivations charitables. La pensée de faire du mal à ses enfants serait par ailleurs assez courante chez les

mères dépressives. Dans les filicides paternels, la fréquence des troubles dépressifs lors du passage à l'acte varie de 33 p. 100 à 52 p. 100 selon les études, les autres pathologies étant des psychoses ou des troubles de la personnalité, avec une incidence élevée d'abus/dépendance à des substances [23, 28].

Plusieurs auteurs notent que nombre de ces parents (25 à 50 p. 100) ont été vus par un professionnel de santé mentale peu avant leur crime [7, 8]. Des mères évoquaient leur suicide et même exprimaient leur inquiétude pour l'avenir de leurs enfants après qu'elles aient mis fin à leurs jours [31, 37].

HOMICIDE SUIVI DE SUICIDE

Dans les meurtres-suicides, la dépression est dans la plupart des recherches l'affection la plus commune. Une pathologie dépressive préexistante, présente au temps de l'action, est relativement fréquente, allant de 36 à 75 p. 100 selon les études. Les autres troubles évoqués sont la paranoïa, la jalousie, une psychose, une personnalité antisociale, le faible contrôle d'une impulsivité agressive, l'abus d'alcool. La corrélation entre filicide et suicide est soulignée dans de nombreux travaux, avec une fréquence importante de troubles dépressifs des parents. De 16 à 55 p. 100 des mères et de 40 à 60 p. 100 des pères se suicident immédiatement après le meurtre de leurs enfants [14, 28].

Le meurtre d'une famille entière suivi de suicide apparaît presque toujours le fait d'un père de famille déprimé, paranoïaque, abusant d'alcool ou de substances lors du passage à l'acte, tuant conjointe et enfants par arme à feu, arme blanche ou strangulation. Une forme particulière de meurtre-suicide intéresse des hommes âgés et déprimés souffrant eux-mêmes et/ou leur épouse d'affections physiques invalidantes ou douloureuses. Certaines de ces situations sont très proches des pactes suicidaires.

PACTE SUICIDAIRE

Les pactes suicidaires sont définis comme un accord mutuel entre le plus souvent deux individus décidant de mourir ensemble. Dans beaucoup de pactes réussis, une pathologie dépressive de l'un ou des deux membres du couple paraît en cause, souvent sous l'effet de difficultés financières, d'anxiété à propos de maladies physiques personnelles ou touchant des proches, d'un deuil ou d'une séparation possibles. La menace de dissolution d'une relation étroite, exclusive entre deux partenaires, dont l'un apparaît dominant et devient l'instigateur d'un double suicide, est soulignée par plusieurs auteurs [26, 27].

I. Hunt et al. ont réalisé une étude sur une série consécutive de personnes prises en charge en santé mentale et décédées lors de pactes suicidaires (n = 278) entre 1996 et 2005 en Angleterre et au Pays de Galles. Le diagnostic le plus fréquent (47 p. 100), était un trouble de l'humeur (bipolaire ou dépressif). Dans plus d'un quart des cas, un contact avec un service de santé mentale avait eu lieu dans l'année précédente, notamment la moitié dans la semaine avant le décès, la majorité des intéressés rapportant des anomalies psychiques : détresse émotionnelle (25 p. 100), maladie dépressive (23 p. 100), idéation suicidaire (20 p. 100) ou perte d'espoir (19 p. 100). Le désengagement envers les soins, les sorties prématurées à l'initiative des patients, l'absence au dernier rendez-vous et le manque de compliance au traitement étaient fréquents [26].

Le fait que les pactes suicidaires entraînent très fréquemment le décès de leurs protagonistes appelle une particulière vigilance des cliniciens en présence de tels patients envisageant ou ayant déjà tenté de se suicider ensemble. Le phénomène actuel des pactes sur Internet, par lequel des personnes qui ne se connaissent pas organisent un double suicide au travers de sites spécifiques et forums de discussion, pourrait favoriser leur augmentation parmi les individus vulnérables.

Auteurs d'agression sexuelle

Des travaux récents montrent une prévalence élevée de troubles mentaux, en particulier thymiques, sur la vie entière chez les auteurs d'agressions sexuelles. Si la fréquence des troubles bipolaires parmi les agresseurs sexuels est peu importante dans la plupart des études, les troubles dépressifs et dysthymiques sur la vie entière, comme lors des faits, sont décrits comme courants [11]. Là encore, les conduites addictives, souvent associées aux troubles de l'humeur, favorisent le passage à l'acte. Le syndrome de Kleine-Levin, qui présente des parentés avec la maladie bipolaire et qui s'accompagne de désinhibition sexuelle épisodique, mérite d'être signalé ici.

DISCUSSION, CONSIDÉRATIONS CLINIQUES ET MÉDICOLÉGALES

Les recherches, qui sont très majoritairement en faveur d'un risque accru de violence envers autrui dans les troubles affectifs majeurs par rapport aux personnes indemnes de ces pathologies, insistent toutes sur les

facteurs aggravants sociodémographiques, médicolégaux, toxiques et psychopathologiques. Ces facteurs associés augmentent probablement bien davantage le niveau de dangerosité physique potentielle que l'existence du trouble de l'humeur en lui-même.

Les études mettent en effet en évidence l'importance des facteurs généraux dans la probabilité de violence, notamment pour le trouble bipolaire : âge inférieur à 40 ans, sexe masculin, statut socio-économique précaire, faible niveau d'éducation, célibat. Des antécédents d'anomalie des conduites dans l'enfance ou l'adolescence, de violence envers autrui, de victimisation, de trouble de la personnalité, d'abus ou de dépendance à diverses substances, des précédents judiciaires, un divorce ou une séparation dans l'année, l'absence d'emploi sont des indicateurs d'aggravation du risque. D'autres prédicteurs liés aux difficultés de la prise en charge favorisent également une infraction violente, tels que le défaut d'accès aux soins, l'incapacité à demander de l'aide, le déni des troubles et la faiblesse de l'*insight*, la rupture des relations thérapeutiques, la non-observance des traitements, l'insuffisance du suivi après une hospitalisation [24]. Ici comme ailleurs, le pluridéterminisme de l'action criminelle est une constatation habituelle d'expertise mentale.

Les troubles affectifs majeurs (épisodes dépressifs ou maniaques lors des faits) ne sont pas toujours reconnus chez les auteurs d'infraction. Au cours d'une expertise, ces personnes peuvent être considérées à tort comme présentant un trouble de la personnalité antisociale ou *borderline* ou souffrant des conséquences d'une addiction aux toxiques. Il est souvent difficile de reconstituer a posteriori l'état mental du criminel lors du passage à l'acte, cet état ayant pu varier en fonction de l'évolution naturelle de la maladie, sous l'effet du traitement prescrit ou de la prise illégale de substances, même en milieu carcéral [1]. Le rôle des traitements, notamment antidépresseurs, dans les actes de violence reste discuté.

Manie

Le trouble bipolaire, sous-diagnostiqué dans la population générale, l'est probablement davantage encore parmi les délinquants violents. L'instabilité, l'impulsivité, la recherche de sensations fortes, les fluctuations de l'humeur et l'abus de substances rendent peu évident le diagnostic différentiel avec un trouble de la personnalité (*borderline*, dyssociale...), d'autant que ce dernier peut être associé à la maladie bipolaire. La co-morbidité avec la personnalité antisociale est bien décrite dans des observations cliniques ou dans des populations de

personnes maniaques en contexte de psychiatrie légale. Dans une recherche portant sur 100 patients bipolaires, l'agressivité apparaît fortement liée à l'existence d'une personnalité *borderline* associée ainsi qu'à des antécédents de traumatisme dans l'enfance et à la sévérité des symptômes maniaques ou dépressifs [20]. La co-morbidité est en particulier fréquente avec les conduites addictives favorisant les passages à l'acte à dimension médico-légale. En l'absence d'abus de substances psycho-actives, plusieurs auteurs considèrent que le risque de violence n'apparaît pas plus élevé parmi les sujets bipolaires que dans la population générale.

Dans l'accès maniaque, les actes antisociaux sont décrits comme relativement fréquents, mais de moindre gravité que dans la dépression [3]. La manie est rarement associée à la criminalité grave mais conduit souvent à des infractions mineures variées. L'euphorie, le sentiment de toute-puissance, la mégalomanie, l'optimisme, l'irritabilité agressive, l'impatience, l'hyperactivité, l'agitation, le manque de coopération et d'*insight* peuvent toutefois conduire à des affrontements avec les interlocuteurs ou les personnes représentant l'autorité : forces de l'ordre, magistrats, enseignants, mais également médecins et autres soignants. Ils peuvent entraîner des violences physiques si le patient est contrarié dans ses projets ou se sent victime d'une humiliation ou de moqueries auxquelles son comportement l'expose. Intriqués à une symptomatologie floride dans la schizophrénie, les symptômes maniaques augmenteraient le risque de violence [24]. Des comportements involontairement dangereux pour soi-même ou autrui sont possibles par maladresse, imprudence, inattention, distraction, extravagance, prise de risque inconsidérée. Les infractions à la circulation routière, la conduite dangereuse sont fréquentes. Les homicides restent exceptionnels dans la manie. Ils sont alors perpétrés en état de manie furieuse ou délirante, ou encore lors de brèves phases de dépression survenant dans le cours ou au début d'un épisode mixte à prédominance maniaque. L'alcool, le manque de sommeil les favoriseraient.

Des comportements sexuels déviants sont classiques en période maniaque. Dans l'exaltation de la manie, des conduites comme le harcèlement, l'exhibitionnisme, la nudité ou des gestes impudiques paraissent cependant beaucoup plus fréquentes que le viol. Ces patients sont par ailleurs souvent victimes d'agressions sexuelles du fait de la libération pulsionnelle et de la désinhibition qui surviennent pendant la phase processuelle d'excitation.

L'impulsivité est courante chez les sujets bipolaires, non seulement durant les épisodes maniaques mais aussi durant les phases de rémission. Dans la manie, le

patient agit sans réfléchir aux conséquences de ses actes : dépenses inconsidérées, projets grandioses, comportements antisociaux... La plupart des agressions dans le trouble bipolaire sont apparemment impulsives et surviennent préférentiellement au cours d'un épisode maniaque. La préméditation manque habituellement du fait de l'excitation psychomotrice avec agitation désordonnée et fuite des idées, le tout favorisant peu les actes élaborés de violence. Il existe souvent une augmentation de la consommation d'alcool et/ou d'autres substances psychoactives pouvant aggraver ou prolonger l'épisode.

Les symptômes psychotiques, et notamment les idées délirantes, les hallucinations, les dysfonctionnements cognitifs, sont fréquents (environ 50 p. 100 des cas) dans la manie. Les manies délirantes sont souvent associées à une guérison incomplète entre les épisodes avec persistance de productions mentales pathologiques. Des formes cliniques de manie chronique sont également décrites, répondant de façon insatisfaisante au traitement : irritabilité durable, agressivité, tachypsychie, état sub-délirant. En raison de la moindre fuite des idées, l'hypomanie pourrait être davantage liée au risque de comportement violent que les états maniaques typiques. Dans les manies secondaires, survenant au cours de pathologies organiques ou provoquées par des substances pharmacologiques, l'irritabilité et les conduites agressives paraissent plus fréquentes [6]. Il en est de même pour les états mixtes de l'humeur.

Les comportements antisociaux au cours d'un épisode maniaque chez l'enfant et l'adolescent sont parfois difficiles à différencier d'un trouble des conduites ou d'un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH). Le trouble des conduites est par ailleurs fréquemment co-morbide au trouble bipolaire de l'enfant ou de l'adolescent. Les épisodes maniaques chez les adolescents sont généralement brefs, ont souvent des caractéristiques psychotiques et peuvent être associés à la délinquance et à l'usage de substances psycho-actives. Précisons que des infractions variées ou des actes de violence peuvent être commis par des sujets souffrant de troubles graves de l'humeur indépendamment de leur pathologie, notamment lors des phases de rémission ou des intervalles libres. On ne doit pas sous-estimer cependant certaines conséquences de la pathologie maniaque à distance d'un épisode : pensées dysfonctionnelles, angoisse d'une rechute à forme dépressive, etc.

Dépression

L'homicide altruiste dans la mélancolie, décrit par les auteurs classiques, est considéré comme rare

mais non exceptionnel. Il concerne généralement des proches et s'inscrit dans un contexte de suicide élargi. La préméditation avant le meurtre-suicide est fréquente, souvent organisée et bien dissimulée.

Sur le plan psychodynamique, les relations dépression-agressivité et homicide-suicide ont été décrites depuis longtemps par les psychanalystes, la haine étant partiellement retournée contre le sujet dans la dépression et le suicide [1]. Il faut noter l'existence d'états dépressifs se caractérisant par un sentiment permanent de colère froide ou d'explosions coléreuses à l'origine de passages à l'acte violents [2]. La colère, l'hostilité, l'irritabilité, l'anxiété, l'impulsivité sont fréquemment constatées dans les troubles dépressifs, en particulier unipolaires, et des formes cliniques de dépression hostile ont été observées [17]. L'association d'éléments dépressifs et de symptômes psychotiques positifs (délires, hallucinations, troubles du cours de la pensée) paraît également être l'un des meilleurs prédicteurs de dangerosité chez les schizophrènes [1, 39].

Les idées de suicide et de violence envers autrui sont en effet souvent fortement corrélées. U. Haggard-Grann et al., dans leur travail sur les individus violents, constatent que des idées suicidaires ou une tentative de suicide dans les 24 heures précédant l'acte multiplieraient par 9 la probabilité d'une hétéro-agression [22]. Certaines conduites suicidaires sont dangereuses, de façon délibérée ou non, pour l'entourage, avec par exemple un risque d'incendie ou d'explosion lors d'une autolyse par le gaz domestique. Il en est de même pour les suicides en voiture ou par précipitation d'un lieu élevé, quelques patients tentant de les dissimuler en simple accident. Les préoccupations et comportements suicidaires sont relativement fréquents lors des faits chez les auteurs d'incendie volontaire, avec des idées de vengeance, de colère et d'hostilité associées à la dysphorie et à la dépression. L'abus d'alcool et de substances favorise bien entendu le passage à l'acte.

Dans la dépression de l'enfant et de l'adolescent, l'humeur irritable et l'agressivité sont des traits fréquents. Les troubles du comportement avec passage à l'acte auto- ou hétéro-agressif, les fugues, l'absentéisme scolaire, l'utilisation de toxiques font notamment partie de la clinique de la dépression de l'adolescent. Le trouble des conduites dans l'enfance, associé à des symptômes dépressifs, caractériserait un sous-groupe de sujets développant un trouble affectif majeur plus tard dans la vie avec un risque augmenté de suicide et de criminalité [25].

Autres troubles de l'humeur

L'intercise des troubles unipolaires ou bipolaires, les formes dites « atténuées » (trouble bipolaire II,

hypomanie, dysthymie, cyclothymie), les états mixtes et schizo-affectifs, les cycles rapides ou les épisodes thymiques récurrents brefs (maniaques et dépressifs) gagneraient à être mieux connus dans leurs relations éventuelles avec des comportements de violence envers autrui [5]. Le syndrome dysphorique prémenstruel (dépression, irritabilité, agressivité) n'est pas sans incidence médico-légale et peut parfois s'accompagner de graves violences hétéro-agressives. Dans le spectre bipolaire, la notion de tempérament affectif est également importante à considérer. Il s'agit de formes sub-syndromiques des troubles de l'humeur, le tempérament pouvant être hyperthymique, cyclothymique, dépressif ou irritable [6].

CONCLUSION

Parmi l'ensemble des criminels, la proportion de personnes souffrant de troubles affectifs majeurs reste relativement peu importante et la plupart de ces patients ne commettront jamais d'actes graves sur les autres. La pathologie dépressive est cependant quelquefois à l'origine d'homicides, préférentiellement envers les proches, notamment en cas de situation de crise existentielle (séparation de couple, épisode passionnel) [1]. Dans la maladie bipolaire, les symptômes psychotiques, les troubles sévères de la personnalité (dyssociale, *bordeline*, narcissique, paranoïaque) et les conduites addictives sont les facteurs pathologiques généralement associés à la violence. Il est nécessaire d'améliorer le dépistage et la prise en charge des troubles affectifs chez les auteurs d'infractions, mais également chez les usagers de substances illicites. Le clinicien, dans son évaluation, doit regarder au-delà du simple diagnostic et prendre en compte les antécédents de violence subie ou agie de son patient.

RÉFÉRENCES

1. BÉNÉZECH M. Dépression et crime. Revue de la littérature et observations originales. *Ann Méd Psychol*, 1991, 149 : 150-165.
2. BÉNÉZECH M. Colère normale et colère pathologique : considérations générales et observations cliniques. *Ann Méd Psychol*, 1998, 156 : 361-374.
3. BÉNÉZECH M, BOURGEOIS ML. L'homicide est fortement corrélé à la dépression et pas à la manie. *Encéphale*, 1992, XVIII : 89-90.
4. BÉNÉZECH M, LE BIHAN P, BOURGEOIS ML. Criminologie et psychiatrie. *Encycl Méd Chir (Paris), Psychiatrie*, 37-906-A-10, 2002, 15 pages.

5. BÉNÉZECH M, LE BIHAN P. Troubles de l'humeur et dangerosité. In : *Troubles bipolaires et incidences médico-légales*. Paris, Interligne, 2004 : 148-165.
6. BOURGEOIS ML, VERDOUX H. Les troubles bipolaires de l'humeur. Paris, Masson, 1995 : 43-69.
7. BOURGET D, GAGNÉ P. Paternal filicide in Quebec. *J Am Acad Psychiatry Law*, 2005, 33 : 354-360.
8. BOURGET D, GRACE J, WHITEHURST L. A review of maternal and paternal filicide. *J Am Acad Psychiatry Law*, 2007, 35 : 74-82.
9. BRENNAN PA, MEDNICK SA, HODGINS S. Major mental disorders and criminal violence in a Danish birth cohort. *Arch Gen Psychiatry*, 2000, 57 : 494-500.
10. CORRIGAN PW, WATSON AC. Findings from the national comorbidity survey on the frequency of violent behavior in individuals with psychiatric disorders. *Psychiatry Res*, 2005, 136 : 153-162.
11. DUNSIETH NW, NELSON EB, BRUSMANS-LOVINS LA et al. Psychiatric and legal features of 113 men convicted of sexual offences. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65 : 293-300.
12. EAVES D, TIEN G, WILSON D. Offenders with major affective disorders. In : S HODGINS, R MÜLLER-ISBERNER. *Violence, crime and mentally disordered offenders*. Chichester, John Wiley, 2000.
13. ELBOGEN EB, JOHNSON SC. The intricate link between violence and mental disorder. Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry*, 2009, 66 : 152-161.
14. ELIASON S. Murder-suicide : a review of the recent literature. *J Am Acad Psychiatry Law*, 2009, 37 : 371-376.
15. ERONEN M, HAKOLA P, TIHONEN J. Mental disorders and homicidal behavior in Finland. *Arch Gen Psychiatry*, 1996, 53 : 497-501.
16. FALISSARD B, LOZE JY, GASQUET I et al. Prevalence of mental disorders in French prisons for men. *BMC Psychiatry*, 2006, 6 : 33.
17. FAVA M. Crises de colère dans les troubles dépressifs unipolaires. *Encéphale*, 1997, *Suppl. III* : 39-42.
18. FAZEL S, DANESH J. Serious mental disorder in 23 000 prisoners : a systematic review of 62 surveys. *Lancet*, 2002, 359 : 545-550.
19. FAZEL S, LICHTENSTEIN P, GRANN M et al. Bipolar disorder and violent crime. New evidence from population-based longitudinal studies and systematic review. *Arch Gen Psychiatry*, 2010, 67 : 931-938.
20. GARNO JL, GUNAWARDANE N, GOLDBERG JF. Predictors of trait aggression in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2008, 10 : 285-292.
21. GRAZ C, ETSCHEL E, SCHOECH H, SOYKA M. Criminal behaviour and violent crimes in former inpatients with affective disorder. *J Affect Disord*, 2009, 117 : 98-103.
22. HAGGARD-GRANN U, HALLQVIST J, LANGSTROM N, MOLLER J. Short-term effects of psychiatric symptoms and interpersonal stressors on criminal violence : a case-crossover study. *Soc Psychiatry Psychiatric Epidemiol*, 2006, 41 : 532-540.
23. HATTERS FRIEDMAN S, HROUDA DR, HOLDEN CE et al. Filicide-suicide : common factors in parents who kill their children and themselves. *J Am Acad Psychiatry Law*, 2005, 33 : 496-504.
24. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (HAS). Dangerosité psychiatrique : étude et évaluation des facteurs de risque de violence hétéro-agressive chez les personnes ayant une schizophrénie ou des troubles de l'humeur. Recommandations de la commission d'audition, mars 2011 (<http://www.has-sante.fr>).
25. HODGINS S, LAPALME M, TOUPIN J. Criminal activities and substance use of patients with major affective disorders and schizophrenia : a 2-year follow-up. *J Affect Disord*, 1999, 55 : 187-202.
26. HUNT IM, WHILE D, WINDFUHR K et al. Suicide pacts in the mentally ill : a national clinical survey. *Psychiatry Res*, 2009 ; 167 : 131-138.
27. LE BIHAN P, BÉNÉZECH M. Pactes suicidaires : une revue de la littérature. *Ann Méd Psychol*, 2006, 164 : 292-303.
28. LE BIHAN P, BÉNÉZECH M. Troubles affectifs majeurs et violence : épidémiologie, clinique et considérations médico-légales. *Journal de médecine légale, droit médical*, 2011, 54 : 109-133.
29. LONDON WP, TAYLOR BM. Bipolar disorders in a forensic setting. *Compr Psychiatry*, 1982, 23 : 33-37.
30. McDERMOTT BE, QUANBECK CD, FRYE MA. Comorbid substance use disorder in women with bipolar disorder associated with criminal arrest. *Bipolar Disord*, 2007, 9 : 536-540.
31. McKEE GR, SHEA SJ. Maternal filicide : a cross-national comparison. *J Clin Psychol*, 1998, 54 : 679-687.
32. MERIKANGAS KR, AKISKAL HS, ANGST J et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry*, 2007, 64 : 543-552.
33. MODESTIN J, HUG A, AMMANN R. Criminal behavior in males with affective disorders. *J Affect Disord*, 1997, 42 : 29-38.
34. MODESTIN J, WUERMLE O. Criminality in men with major mental disorder with and without comorbid substance abuse. *Psychiatr Clin Neurosci*, 2005, 59 : 25-29.
35. PRIETO N, FAURE P. La santé mentale des détenus entrants ou suivis dans les prisons françaises comportant un SMPR. *Encéphale*, 2004, 30 : 525-531.
36. QUANBECK CD, STONE DC, McDERMOTT BE et al. Relationship between criminal arrest and community treatment history among patients with bipolar disorder. *Psychiatr Serv*, 2005, 56 : 847-852.
37. RESNICK PJ. Child murder by parents : a psychiatric review of filicide. *Am J Psychiatry*, 1969, 126 : 325-334.
38. RICHARD-DEVANTOY S. Homicide et maladie mentale : données épidémiologiques, particularités cliniques et criminologiques, axes de prévention. Thèse de médecine, université d'Angers, 2007, 284 pages.
39. SENNINGER JL, GROSS P, LAXENAIRE M. Corrélations entre symptomatologie dépressive et agressivité pathologique. *Ann Méd Psychol*, 1997, 155 : 203-207.
40. WALLACE C, MULLEN P, BURGESS P et al. Serious criminal offending and mental disorder. Case linkage study. *Br J Psychiatr*, 1998, 172 : 477-484.

ÉVALUATION

.....

PSYCHOPATHOLOGIE QUANTITATIVE ET TROUBLES BIPOLAIRES DE L'HUMEUR

.....

J.-D. Guelfi

Les outils psychométriques utilisés au cours des troubles bipolaires de l'humeur regroupent les échelles d'évaluation proprement dites ou *rating scales*, listes standardisées de variables pré-établies cotées par des observateurs – et dont font partie les listes de critères diagnostiques (échelles-critères) – et les questionnaires d'auto-évaluation remplis par les patients eux-mêmes ou *self-rating scales*, qui appartiennent à la catégorie des tests mentaux.

Échelles et questionnaires ont de nombreuses applications possibles au cours des troubles bipolaires. Ils servent parfois au dépistage du trouble lui-même, mais le diagnostic, lui, est assuré par la vérification systématique de la présence des critères nécessaires au diagnostic, en règle générale à l'aide d'un examen approfondi semi-structuré comme, par exemple, pour les diagnostics de la classification américaine du DSM-IV, le *structured clinical interview for the diagnosis* (SCID) de M. First et al.

Le plus souvent, échelles et questionnaires servent en réalité, surtout, à suivre l'évolution sous traitement des troubles de l'humeur. Selon les cas, ces outils explorent une dimension psychopathologique unique comme une dépression ou un syndrome d'excitation ; ailleurs, il s'agit d'instruments dits multidimensionnels qui explorent, outre les perturbations thymiques, d'autres émotions ou des symptômes associés comme ceux de l'anxiété, des troubles somatiques ou des modifications comportementales, voire d'autres troubles psychiques.

Les échelles de dépression ont été très largement utilisées depuis le début des années 1960. La qualité métrologique principale qui était alors recherchée était la sensibilité au changement.

Les outils psychométriques d'exploration de la symptomatologie maniaque sont moins nombreux et

moins connus que ceux de la dépression, beaucoup plus répandus.

Au cours des essais thérapeutiques dans les troubles bipolaires, il est prudent d'utiliser conjointement les deux types d'instruments tant sont fréquentes les symptomatologies mixtes.

Les principaux ouvrages qui traitent des échelles d'évaluation clinique en psychiatrie depuis l'ouvrage princeps publié aux États-Unis par W. Guy par le National Institute of Mental Health (NIMH) en 1976 [19] et, en France, le livre de J. Cottraux, M. Bouvard et P. Légeron en 1985 [12], sont le *Handbook of Psychiatric Measures* d'A. Rush Jr et al. publié en 2000 (2008 pour la 2^e édition) (*in* [30]) et les deux volumes coordonnés par J.-D. Guelfi, *L'évaluation standardisée en psychiatrie*, diffusés par les éditions médicales P. Fabre, révisés en 2008 et publiés sous la forme d'un CD présentant 87 instruments standardisés dont 17 sont utilisés dans la pathologie de l'humeur [17]. Enfin, l'ouvrage de référence de M. Bouvard et J. Cottraux a vu sa 3^e édition publiée en 2002 [9].

Je résumerai ici brièvement quelques données classiques sur la psychopathologie quantitative de la dépression et je développerai les principaux outils d'exploration de la manie, moins nombreux et moins connus que ceux de la dépression.

OUTILS PSYCHOMÉTRIQUES DE LA DÉPRESSION

Échelle de dépression d'Hamilton

L'échelle de dépression de M. Hamilton [20] est toujours l'échelle la plus employée dans le monde ;

elle possède dans sa forme la plus répandue 17 items cotés de 0 à 2 ou 0 à 4 selon les items.

Malgré toutes ses imperfections, malgré l'instabilité de sa structure factorielle, malgré aussi sa spécificité insuffisante (elle fait la part belle à l'anxiété et aux symptômes somatiques souvent associés au trouble thymique), elle reste un *gold standard* sensible au changement.

Parmi ses nombreuses variantes, une forme abrégée homogène de 6 items a été étudiée et publiée par Y. Lecrubier et P. Bech [24] en 2007.

Un guide d'entretien structuré, traduit en français, développé par J. Williams en 1988 [34] et comprenant une forme étendue a été révisé en 1994, puis traduit en 2000 par C. Even et C. Musa (*in* [30]).

La note totale de l'échelle de dépression de M. Hamilton de 17 items est en général un bon reflet de l'intensité d'ensemble d'un syndrome dépressif. Le pourcentage d'amélioration de la note obtenue sous traitement a longtemps été considéré comme un critère satisfaisant de réponse au traitement (au moins égal à 50 p. 100 de diminution de la note totale) ; cela n'est plus le cas aujourd'hui ! De même, à la suite des travaux d'E. Frank, on a longtemps pensé qu'une note totale de 7 ou moins à l'échelle était synonyme de rémission. Il a, depuis, été démontré que les récurrences dépressives ultérieures étaient plus fréquentes lorsque les symptômes résiduels conduisaient à une note de 5 ou 6 plutôt que 1 ou 2.

Échelle de Montgomery et Asberg

L'échelle de dépression de S. Montgomery et M. Asberg a été publiée en 1979 [27]. Dix items sont cotés de 0 à 6. Cette échelle est plus spécifique de dépression et plus homogène que celle de M. Hamilton. En revanche, elle ne s'est pas montrée systématiquement plus sensible au changement que son aînée. La persistance d'une note résiduelle voisine de 8 ou 9 appelle les mêmes réserves que la note de 7 sur l'échelle de Hamilton.

Autres outils

De nombreuses échelles utilisées dans les années 1970-1980 sont aujourd'hui délaissées (références *in* [18]). Il en est ainsi de l'échelle de mélancolie de P. Bech et O. Rafaelsen de 11 items, de l'échelle globale d'A. Raskin de 3 items, ou des échelles anglaises dites de Newcastle. Il n'en est pas de même de l'index CORE et de l'échelle IDS de Rush.

Index CORE de Parker

L'index CORE de G. Parker (1994) est un instrument à visée diagnostique de 18 items cotés de 0 à 3 [28]. Il permet d'individualiser, sur la base de symptômes psychomoteurs, un sous-groupe de patients déprimés qui est celui des mélancoliques. La traduction française de cet outil a été validée et publiée par J. Thuile et al. en 2005 [32]. Sa fidélité interjuges est excellente.

Échelle IDS d'A.J. Rush Jr

L'inventaire de symptomatologie dépressive IDS d'A.J. Rush Jr et al. [30] a été publié en 1986. Une forme parallèle, le questionnaire d'auto-évaluation IDS-SR, a aussi été développée. Les versions initiales de ces outils comprenaient 28 items cotés de 0 à 3 (notes totales allant de 0 à 84). Deux versions étendues à 30 items permettent d'apprécier les symptômes atypiques (au sens anglo-saxon). Les auteurs ont aussi développé une forme brève, le *quick inventory of depressive symptomatology* (QIDS), de 16 items dont il existe une version en auto-évaluation. Cet outil évalue la symptomatologie dépressive sur 7 jours. Une étude préliminaire de la traduction française de l'IDS a été publiée en 1999 par E. Corruble et al. [11]. Il existe un entretien structuré adapté à la cotation conjointe de l'IDS et de l'échelle de Hamilton, disponible en langue anglaise sur le site : www.ids-qids.org.

QUESTIONNAIRES DE DÉPRESSION

Les questionnaires d'auto-évaluation sont moins sensibles au changement que la plupart des échelles d'évaluation ayant fait l'objet d'études de validation suffisantes. Néanmoins, un questionnaire de dépression reste très utilisé à ce jour : l'inventaire de dépression d'A. Beck (BDI) [5] qui explore principalement les cognitions dépressives. La forme abrégée de 13 items a été traduite et validée en français en 1964 par P. Pichot et T. Lemperrière (références *in* [17]). Une seconde version de l'inventaire de Beck, le TBI II, a été traduite, puis validée par le Centre de psychologie appliquée en 1998 [6].

À l'image de l'évolution observée pour les échelles d'évaluation, divers questionnaires, pourtant bien étudiés sur le plan de leurs qualités métrologiques, sont moins employés de nos jours comme l'échelle de désespoir d'A. Beck, les questionnaires

de B. Carroll, de Zung (SDS) ou encore de von Zerssen (références in [18]).

En revanche, sont toujours largement cités dans la littérature internationale, les questionnaires multidimensionnels suivants : le GHQ (*general health questionnaire*) de D. Goldberg, la SCL (*symptom check list*) de L. Derogatis, surtout dans sa forme révisée en 1977 de 90 items (SCL-90-R), et le questionnaire HAD (*hospital anxiety and depression*) d'A. Zigmond et R. Snaith publié en 1983 [38], comprenant deux sous-échelles de 7 items notés de 0 à 3 (note totale de 0 à 21 pour chaque dimension). La version française a été validée et publiée par J. Lépine et al. [25]. Ce questionnaire peut être utilisé dans un but diagnostique avec une note seuil de 8 ou 10 pour chaque dimension (selon le risque de cas faux positifs que l'on accepte de prendre). En outre, ce questionnaire simple et bien accepté par les patients s'avère sensible au changement.

Outils psychométriques de la manie

Les études consacrées spécifiquement aux échelles de manie sont rares.

Les outils psychométriques développés dans les années 1970 pour cette pathologie s'inspiraient plus ou moins directement de l'échelle d'A. Beigel et D. Murphy publiée en 1971 [7] comme l'échelle de P. Bech et O. Rafaelsen en 1978 [3] ou celle d'I. Blackburn et al. en 1977 [8].

Plusieurs auteurs se sont inspirés d'outils représentant certains items du *schedule for affective disorders* de J. Endicott et R. Spitzer [15]. Il en est ainsi de S. Secunda et al. en 1985 [31] ou de C. Bowden en 1994 [10]. Les études de validation concernant ces outils a priori intéressants ont été insuffisantes et ont concerné des échantillons trop limités de patients. Il en est de même pour les échelles d'U. Petterson en 1973, de B. Shopsin en 1979, de M. Hardy en 1986, de C. Brier en 1988 ou encore de l'échelle visuelle analogique de M. Bauer en 1991.

L'échelle d'évaluation la plus utilisée actuellement – le plus souvent pour apprécier le changement sous traitement dans les essais thérapeutiques – est celle de R. Young développée à partir de 1978 [35].

Plusieurs autres outils retiendront aussi notre attention : tout d'abord l'échelle de P. Bech et O. Rafaelsen qui a été largement utilisée à la fin des années 1970 et dans les années 1980, puis l'échelle d'E. Altman et al., la CARS-M (*clinician-administered rating scale in mania*) [1] et un questionnaire de dépistage de R. Hirschfeld et al. publié en 2000 [21] dont il existe

une version française validée publiée en 2005 par B. Weber Rouget et al. [33].

Échelle de Bech et Rafaelsen (mania scale)

Cette échelle [3] créée en 1978, a été traduite en français par O. Chambon et al. en 1989. Elle comprend 11 items cotés de 1 à 4 par un professionnel, clinicien expérimenté ou infirmier. Elle explore l'activité motrice, l'activité verbale, la fuite des idées, le volume de la voix, l'hostilité-destructivité, l'humeur (sentiment de bien-être), l'estime de soi, le contact (degré de familiarité), le sommeil, l'intérêt sexuel et le travail. Un glossaire sert de guide pour la cotation de la sévérité des manifestations cliniques. La cotation elle-même repose sur l'état du patient observé au cours de l'entretien et sur les informations obtenues du personnel infirmier et/ou des proches lors des trois derniers jours.

Les qualités métrologiques de cet instrument psychométrique revues par Y. Lecrubier [23] sont satisfaisantes : homogénéité des différents items évaluée par le coefficient de Cronbach (0,93), fidélité intercotateurs (coefficients de corrélation intraclasse allant de 0,95 à 0,98) ainsi qu'une bonne sensibilité au changement.

Il ne s'agit pas d'un instrument à visée diagnostique, mais uniquement d'une échelle d'intensité symptomatique.

Échelle de Young (YMRS)

Cette échelle est aussi une échelle d'intensité symptomatique construite à partir de l'échelle d'A. Beigel, mais plus simple à utiliser que cette dernière [35-37].

Il existe cinq degrés de sévérité pour les 11 items. Une pondération originale donne un poids double à quatre items : l'irritabilité (item 5), le discours (item 6), la fuite des idées et les idées délirantes (item 8), et le comportement agressif et perturbateur (item 9). Cette stratégie permet de compenser le risque de sous-estimation lié au manque de coopération du patient en cas de manie sévère. Ainsi, la note va de 0 à 4 pour sept items mais de 0 à 8 pour les items 5, 6, 8 et 9. La note totale va donc de 0 à 60. La fidélité intercotateurs s'avère satisfaisante (0,98), très variable cependant selon les items. Elle varie ainsi de 0,41 pour l'apparence (item 11) à plus de 0,85 pour le langage et la pensée et à 0,95 pour le sommeil.

Dans une seconde étude d'E. Altman et al. [2] la fidélité intercotateurs a été de 0,84 et le coefficient

de corrélation intraclasse entre juges pour 14 vidéos a varié de 0,36 à 0,96.

La validité concourante a été évaluée principalement par rapport à l'échelle d'A. Beigel. La corrélation entre les deux outils est de 0,71. L'item le plus corrélé à la note totale est celui qui explore les troubles du cours de la pensée et le langage.

Bien qu'il ne s'agisse pas d'une échelle à visée diagnostique, elle peut servir d'aide au dépistage des rechutes et des récurrences. On dispose en effet à ce sujet de notes-repères moyennes pour des intensités variables de syndromes maniaques :

- 13 pour une intensité minimale ;
- 20 pour une intensité légère ;
- 26 pour une intensité moyenne ;
- 38 et au-dessus pour une intensité sévère.

Ces chiffres doivent être considérés avec prudence car ils ne reposent que sur une vingtaine de cotations.

Le temps nécessaire pour la cotation va de 15 à 30 minutes. L'échelle est sensible au changement. Elle est facile à administrer. Toutefois, la double cotation représente une difficulté sur un plan purement psychométrique. On a pu en effet démontrer, à propos de nombre d'échelles d'évaluation, qu'une meilleure fidélité des cotations était obtenue lorsque tous les items étaient cotés de la même façon et avec le même poids pour la note totale.

Cela étant, la pondération imaginée par R. Young en 1978 a été à nouveau recommandée par lui dans un article publié en 2008 [37] dans la seconde édition du livre de référence qu'est le *Handbook of Psychiatric Measures* d'A.J. Rush Jr et al.

La structure factorielle de l'échelle YMRS a été étudiée en 1990 sur un échantillon de 81 patients maniaques par D. Double [13]. Elle a montré l'existence d'un facteur général qui reflète la sévérité du syndrome maniaque et de trois facteurs : un facteur psychotique (avec les troubles de la pensée), un facteur d'hyperactivité-agressivité et un facteur d'hédonisme. Les résultats diffèrent cependant selon la technique d'analyse utilisée [14]. Ce constat est d'observation courante en psychopathologie quantitative.

Quoiqu'il en soit, cette échelle fournit une représentation chiffrée de la symptomatologie maniaque et de son intensité. Elle est aisée à remplir et elle paraît sensible au changement.

Dans sa présentation générale de cet outil, C. Peretti a relevé en 2008 [29] que la note initiale de 20 était généralement celle qui était choisie comme note minimale d'inclusion dans les essais thérapeutiques. Il existe à ce propos une différence nette entre les pratiques américaines et les habitudes

européennes. La note de 20 correspond en effet à un syndrome d'excitation léger. Pour être raisonnablement certain de n'inclure dans les études que des manies indiscutables, un seuil nettement plus élevé paraît nécessaire. Rappelons de plus que l'échelle de R. Young n'est pas une échelle à visée diagnostique. D'autre part, elle n'explore pas la symptomatologie dépressive, dimension importante à considérer dans l'ensemble de la pathologie bipolaire, quelles que soient les manifestations cliniques au premier plan. L'emploi conjoint d'une échelle de dépression semble donc vivement recommandé et il doit être systématique dans tous les tableaux cliniques mixtes.

Il est enfin nécessaire de noter que la traduction publiée en 2003 par S. Favre et al. [16] ne retient pas le double mode de cotation pourtant recommandé par l'auteur de l'échelle et propose une cotation de 0 à 4 pour l'ensemble des items.

Clinician-administered rating scale for mania (CARS-M)

Cette échelle a été publiée par E. Altman et al. en 1994 [1].

Elle possède 14 items cotés de 0 à 5 et un item coté de 0 à 4, l'*insight*. Elle est constituée d'une sélection de variables issues de la SADS (*schedule for affective disorders and schizophrenia*) de J. Endicott et R. Spitzer en 1978 [15]. Elle a été adaptée en français par G. Charles et M. Anseau en 1987.

Ses items explorent l'euphorie de l'humeur, l'irritabilité, l'agressivité, l'hyperactivité motrice, l'accélération du discours, la fuite des idées, la distractibilité, les idées de grandeur, la diminution du besoin de dormir, l'énergie excessive, les troubles de la pensée, les idées délirantes, les hallucinations, les troubles de l'orientation et les perturbations de l'*insight*. Presque tous les critères diagnostiques de la manie figurant dans le DSM-IV sont donc présents, à l'exception du changement dans les activités dirigées vers un but.

Les cliniciens sont encouragés à utiliser d'autres sources d'informations comme les avis des proches et du personnel infirmier. Il est recommandé de coter en fonction des symptômes observés ou rapportés dans les sept derniers jours. Le temps nécessaire pour la cotation est d'environ 30 minutes.

Il est possible de demander à l'auteur des bandes vidéo destinées à l'entraînement à la cotation (ealtman@ameritech.net). Il est aussi recommandé d'apprécier la fidélité interjuges après avoir coté 7 à

10 patients. La validité concourante a été appréciée par rapport à la *mania rating scale* (0,94).

L'analyse factorielle a permis de distinguer deux facteurs, un facteur maniaque (items 1 à 10) et un facteur psychose (item 11 à 15). Les deux sous-échelles doivent être cotées chacune individuellement. Pour la première (items 1 à 10), la note totale va de 0 à 50. La deuxième sous-échelle, mélange de symptômes psychotiques et de désorganisation, qui comprend l'*insight*, a une note totale qui va de 0 à 24. La note totale de l'ensemble de l'échelle va donc de 0 à 74. Les notes-repères proposées par les auteurs sont les suivantes :

- de 0 à 7 : absence de manie ou doute ;
- de 8 à 15 : syndrome maniaque « léger » ;
- de 16 à 25 : manie d'intensité modérée ;
- 26 ou plus : manie d'intensité sévère.

L'étude initiale a porté sur 96 patients dont 32 bipolaires (14 patients schizo-affectifs, 26 déprimés majeurs et 24 schizophrènes). La répartition des notes-repères indiquées chez les patients bipolaires a montré que 9,4 p. 100 des patients obtenaient le niveau de manie « légère », 61,5 p. 100 de manie d'intensité moyenne et 28,1 p. 100 de manie d'intensité sévère.

En appliquant les mêmes notes-repères aux 64 patients *sans* manie (déprimés, schizophrènes ou schizo-affectifs), 81 p. 100 des patients se trouvent dans la classe « manie légère », 15,6 p. 100 dans la classe « manie d'intensité moyenne » et 1 patient schizo-affectif dans la classe « manie sévère ».

Le coefficient de Cronbach est de 0,88 pour le facteur manie, plus faible : 0,63 pour le facteur psychotique. Les coefficients de corrélation intraclass établis à la suite de 14 enregistrements vidéos par 5 cotateurs, de patients récemment hospitalisés, ont varié selon les diagnostics de 0,54 à 0,99 avec une moyenne de 0,81. La fidélité interjuges des 15 items de la CARS-M a été estimée à 0,83. Elle varie selon les items de 0,66 à 0,94.

Chez les 32 patients bipolaires, la fidélité test-retest se montre supérieure pour le facteur psychotique à ce qu'elle est pour le facteur maniaque. Ce résultat n'est cliniquement pas surprenant car les fluctuations de l'humeur sont généralement plus importantes dans cette pathologie que celles de la symptomatologie psychotique lorsqu'elle existe. Chez les autres patients il en va aussi de même, avec une légère supériorité du facteur psychotique (0,94) sur le facteur maniaque (0,88).

En conclusion, l'échelle CARS-M est facile à remplir. Elle évalue l'intensité du syndrome maniaque sans explorer la symptomatologie dépressive. Les

études de validation portent encore sur des échantillons trop limités de patients bipolaires.

QUESTIONNAIRE DE TROUBLE DE L'HUMEUR (MDQ) DE HIRSCHFELD

Cet outil est un questionnaire bref destiné au dépistage de trouble de l'humeur, particulièrement de type bipolaire [21]. Ce *mood disorder questionnaire* (MDQ) a fait la preuve de son intérêt pour le dépistage du trouble, aussi bien en milieu spécialisé qu'en population générale [26]. Il a été validé dans sa version française par B. Weber Rouget et al. en 2005 [33].

Il est divisé en trois parties. La première comprend 13 items auxquels on répond par oui ou non. La seconde partie consiste en une question unique : « Si vous avez répondu oui à plus d'une question ci-dessus, plusieurs d'entre elles sont-elles survenues au cours de la même période ? Merci de n'entourer qu'une seule réponse. » La troisième partie est aussi constituée d'une question unique : « À quel point ceci vous a-t-il causé des problèmes ?... Merci de n'entourer qu'une seule réponse : aucun problème, problème mineur, problème modéré ou problème sévère. »

Dans la validation originelle, le dépistage est considéré comme positif lorsque 7 ou plus des symptômes sont reportés durant le même laps de temps et responsables de problèmes allant de « moyen » à « sévère ». L'étude de validation de la traduction française du MDQ a inclus 96 patients d'âge moyen 45 ans, diagnostiqués après un entretien semi-structuré destiné à remplir le SCID (*structured clinical interview for the diagnosis for DSM-IV*), soit comme bipolaire I (n = 31), soit comme bipolaire II (n = 21), ou encore comme bipolaire non spécifié (n = 2). Le coefficient de Cronbach de consistance interne a été de 0,89.

Selon une analyse ROC (*receiver operating curve*), la note seuil de 7 optimise la sensibilité (0,73) et la spécificité de l'outil. Si cette dernière est excellente dans le trouble bipolaire I (90,3 p. 100), elle est nettement plus faible dans le trouble bipolaire II (52,4 p. 100). Si l'on modifie légèrement l'algorithme en considérant comme positifs l'ensemble des problèmes, y compris ceux qui ne sont que d'intensité mineure, on augmente légèrement la sensibilité (0,76) tandis que la spécificité ne décroît que légèrement (0,86).

La fidélité test-retest s'est montrée satisfaisante avec des coefficients κ allant de 0,60 (pensée accélérée)

à plus de 0,82 (plus d'énergie). Avec une note seuil de 7, les coefficients κ sont très voisins : 0,75 et 0,77 lorsqu'on considère séparément les bipolaires I et II. Dans l'ensemble, les résultats sont moins satisfaisants pour le dépistage des troubles bipolaires de type II mais des études complémentaires s'avèrent indispensables [22].

Enfin, M. Zimmerman [39] a rappelé la nécessité de ne pas utiliser cet instrument de dépistage comme outil permettant d'identifier un cas. Ainsi, le questionnaire de R. Hirschfeld n'a-t-il aucun intérêt clinique en pratique psychiatrique !

CONCLUSION

Plusieurs échelles de dépression et de manie sont à notre disposition. Elles doivent en règle générale servir à évaluer l'intensité de l'état morbide et non à porter un diagnostic, contrairement aux entretiens semi-structurés comme le SCID qui, eux, sont destinés à vérifier la présence ou l'absence des critères diagnostiques.

La plupart de ces outils psychométriques ont fait la preuve de leurs qualités métrologiques. La sensibilité au changement notamment a été vérifiée pour les échelles de manie de P. Bech et O. Rafaelsen ou celle de R. Young. L'échelle d'E. Altman offre l'avantage de pouvoir calculer deux notes factorielles, l'une pour la manie, l'autre pour les symptômes psychotiques et la désorganisation. Le questionnaire de R. Hirschfeld a un intérêt indiscutable pour le dépistage du trouble bipolaire, surtout de type I. L'ensemble de ces outils doivent cependant faire l'objet d'études de validation complémentaires portant sur des échantillons plus importants de patients. L'appréciation de leur sensibilité au changement nécessite des études spécifiques. Ces études sont encore en nombre insuffisant pour les outils explorant la symptomatologie maniaque alors que de nombreuses échelles de dépression sensibles au changement sont largement utilisées depuis le début des années 1960.

RÉFÉRENCES

1. ALTMAN EG, HEDEKER DR, JANICAK PG et al. The clinician-administered rating scale for mania (CARS-M) : development, reliability and validity. *Biol Psychiatry*, 1994, 36 : 124-134.
2. ALTMAN EG, HEDEKER DR, JANICAK PG et al. Clinician-administered rating scale for mania. *In* : AJ Rush Jr, MB First, D Blacker. *Handbook of psychiatric measures*, 2nd ed., Arlington, American Psychiatric Press, 2008.
3. BECH P, RAFAELSEN OJ, KRAMP P et al. The mania rating scale : scale construction and inter-observer agreement. *Neuropharmacol*, 1978, 17 : 430-431.
4. BECH P, KASTRUP M, RAFAELSEN OJ. *Échelles d'anxiété, de manie, de dépression, de schizophrénie*, Paris, Masson, 1989.
5. BECK AT, WARD CH, MENDELSON M et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1961, 4 : 561-571.
6. BECK AT, STEER RA, BROWN GK. BDI II. *Inventaire de dépression de Beck*. Manuel, 2^e éd., version française. Paris, Éditions du Centre de psychologie appliquée, 1998, 51 pages.
7. BOUVARD M, COTTRAUX J. *Protocoles et échelles d'évaluation en psychiatrie et en psychologie*, 3^e éd. Paris, Elsevier-Masson, 2002, 327 pages.
8. BEIGEL A, MURPHY DL, BUNNEY WE Jr. The manic state rating scale : scale construction, reliability and validity. *Arch Gen Psychiatry*, 1971, 25 : 256-262.
9. BLACKBURN IM, LOUDON JB, ASHWORTH C. A new scale for measuring mania. *Psychol Med*, 1977, 7 : 453-458.
10. BOWDEN CL, BRUGGER AM, SWANN AC et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA*, 1994, 271 : 918-924.
11. CORRUBLE E, LEGRAND JM, DURET C, GUELFY JD. Propriétés psychométriques des versions françaises de *l'inventary for depressive symptomatology* (IDS). *Ann Méd Psychol (Paris)*, 1999, 157 : 58-61.
12. COTTRAUX J, BOUVARD M, LÉGERON P. *Méthodes et échelles d'évaluation des comportements*. Issy-les-Moulineaux. Établissement d'applications psychotechniques, 1985, 286 pages.
13. DOUBLE DB. The factor structure of manic rating scales. *J Affect Disord*, 1990, 18 : 113-119.
14. DOUBLE DB. A cluster analysis of manic states. *Compr Psychiatry*, 1991, 32 : 187-194.
15. ENDICOTT J, SPITZER RL. A Diagnostic interview : the schedule for affective disorders and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 1978, 35 : 837-848. Adaptation française : G Charles, M Anseau. *Acta Psychiatr Belg*, 1990, 90 : 225-238.
16. FAVRE S, AUBRY JM, GEX-FABRY M et al. Traduction et validation française de l'échelle de manie de Young (YMRS). *Encéphale*, 2003, 29 : 499-505.
17. GUELFY JD. *L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie*, éd. remaniée et augmentée. Boulogne, CD Pierre Fabre, HC, 2008.
18. GUELFY JD. Psychopathologie quantitative et psychométrie de la dépression. *In* : M Goudemand. *Les états dépressifs*. Paris, Lavoisier, 2010, 142-151.
19. GUY W. *ECDEU assessment manual for psychopharmacology*. Rockville, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Branch, 1976, 603 pages.
20. HAMILTON M. A Rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960, 23 : 56-62.
21. HIRSCHFELD RM, WILLIAMS JBW, SPITZER RL et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder : the mood disorder questionnaire. *Am J Psychiatry*, 2000, 157 : 1873-1875.

22. HIRSCHFELD RM, WILLIAMS JBW, SPITZER RL et al. mood disorder questionnaire (MDQ). *In* : AJ Rush Jr, MB First, D Blacker. Handbook of psychiatric measures, 2nd ed. Arlington, American Publishing, 2008 : 521-522.
23. LECRUBIER Y. Échelle de manie de Bech et Rafaelsen. *In* : JD Guelfi. L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie, 2^e éd. remaniée et augmentée. Boulogne, éditions médicales Pierre Fabre, T2, 1995 : 627-632.
24. LECRUBIER Y, BECH P. The Ham D6 is more homogenous and as sensitive as the Ham 17. *Eur Psychiatry*, 2007, 22 : 252-255.
25. LÉPINE JP, GODCHAU M, BRUN P, LEMPERIÈRE Th. Évaluation de l'anxiété et de la dépression chez des patients hospitalisés en service de médecine interne. *Ann Méd Psychol (Paris)*, 1985, 143 : 178-189.
26. MILLER CJ, KLUGMAN J, BERV DA et al. Sensitivity and specificity of the mood disorder questionnaire for detecting bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2004, 81 : 167-170.
27. MONTGOMERY SA, ASBERG MA. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*, 1979, 134 : 382-389.
28. PARKER G, HADZI-PAVLOVIC D, WILHEIM K et al. Defining melancholia : properties of a refined sign-based measure. *Br J Psychiatry*, 1994, 164 : 316-326.
29. PERETTI CS. Young mania rating scale (YMRS). *In* : JD Guelfi. L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie. Boulogne, éditions médicales Pierre Fabre, version remaniée, CD, HC, 2008.
30. RUSH AJ JR, GILES DE, SCLESSER MA et al. Inventory of depressive symptomatology (IDS) ; quick inventory of depressive symptomatology (QIDS). *In* : AJ Rush Jr, MB First, D Blackers. Handbook of psychiatric measures, 2nd ed. Arlington, American Psychiatric Press, 2008 : 511-513.
31. SECUNDA SK, KATZ MM, SWANN AC et al. Mania, diagnosis, state measurement and prediction of treatment response. *J Affect Disord*, 1985, 8 : 113-121.
32. THUILE J, EVEN C, FRIEDMAN S, GUELFY JD. Inter-rater reliability of the French version of the CORE index for melancholia. *J Affect Disord*, 2005, 88 : 193-208.
33. WEBER ROUGET B, GERVASONI N, DUBUIS V et al. Screening for bipolar disorders using a french version of the mood disorder questionnaire (MDQ). *J Affect Disord*, 2005, 88 : 103-108.
34. WILLIAMS JBW. A structured interview guide for the Hamilton depression rating scale. *Arch Gen Psychiatry*, 1988, 45 : 742-747.
35. YOUNG RC, BIGGS JT, ZIEGLER VE et al. A rating scale for mania : reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*, 1978, 133 : 429-435.
36. YOUNG RC, NYSEWANDER RW, SCHREIBER MT. Mania scale scores, signs and symptoms in forty patients *J Clin Psychiatry*, 1983, 44, 98-100.
37. YOUNG RC, BIGGS JT, ZIEGLER V, MEYER DE. Young mania rating scale (YMRS). *In* : AJ Rush Jr, MB First, D Blacker. Handbook of psychiatric measures, 2nd ed. Arlington, American Psychiatric Press, 2008 : 519-521.
38. ZIGMOND AS, SNAITH RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983, 67 : 361-370.
39. ZIMMERMAN M. Misuse of the mood disorders questionnaire as a case-finding measure and a critique of the concept of using a screening scale for bipolar disorder in psychiatric practice. *Bipol Disord*, 2012, 14 : 127-134.

ANNEXE. QUESTIONNAIRE MDQ

Description de l'instrument :

- premier instrument de dépistage développé spécifiquement pour reconnaître la présence sur la vie de symptômes du trouble bipolaire de type I et II ;
- autoquestionnaire constitué de treize items en réponse oui/non, tirés de critères diagnostiques (DSM-IV) et de l'expérience clinique ;
- en complément de ces items, deux questions additionnelles portent respectivement sur la co-occurrence éventuelle de ces symptômes au cours d'une même période de temps et sur le degré de perturbation du fonctionnement de l'individu imputable aux symptômes ;
- un score positif (seuil diagnostique classique au MDQ) en faveur de la présence d'un trouble bipolaire requiert qu'au moins sept items soient admis par le patient, qu'au moins certains de ces items co-apparaissent et que les symptômes donnent lieu à des perturbations psychosociales d'intensité au minimum modérée ;

- pour améliorer la détection des troubles bipolaires de type II, B. Weber Rouget et al. ont proposé un nouvel algorithme de screening, introduisant une modification uniquement pour la troisième partie du questionnaire (inclure aussi les sujets avec problème mineur).

RÉFÉRENCES

1. HIRSCHFELD RM, WILLIAMS JB, SPITZER RL et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder. The mood disorder questionnaire. *Am J Psychiatry*, 2000, 157 : 1873-1875. (Traduction française par B Weber Rouget, JM Aubry. Programme bipolaire. Service des Spécialités psychiatriques, hôpitaux universitaires de Genève, 18-20, rue de Lausanne, 1201 Lausanne.)
2. WEBER ROUGET B, GERVASONI N, DUBUIS V et al. Screening for bipolar disorders using a French version of the mood disorder questionnaire (MDQ). *J Affect Disord*, 2005, 88 : 103-108.

ÉVALUATION

1.	Est-ce qu'il y a déjà eu une période au cours de laquelle vous n'étiez pas vraiment vous-même et ...	<i>Oui</i>	<i>Non</i>
	...vous vous sentiez tellement bien ou accéléré(e), au point que d'autres personnes pensaient que vous n'étiez pas dans votre état habituel ou que le fait d'être tellement accéléré(e) vous attirait des ennuis ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	...vous vous sentiez tellement irritable que vous avez insulté des gens ou que vous avez déclenché des bagarres ou des disputes ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	...vous vous sentiez beaucoup plus sûr(e) de vous que d'habitude ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	...vous dormiez beaucoup moins que d'habitude et vous trouviez que cela ne vous manquait pas vraiment ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	...vous étiez beaucoup plus loquace ou parliez plus vite que d'habitude ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	...les pensées défilaient rapidement dans votre tête ou vous ne pouviez pas ralentir le cours de votre pensée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	...vous étiez si facilement distrait(e) par tout ce qui se passait autour de vous, au point d'avoir de la peine à vous concentrer ou à rester sur une idée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	...vous aviez beaucoup plus d'énergie que d'habitude ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	...vous étiez beaucoup plus actif(ve) ou faisiez bien plus de choses que d'habitude ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	...vous étiez beaucoup plus sociable ou ouvert(e) que d'habitude, par exemple, vous téléphoniez à des amis au milieu de la nuit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	...vous étiez beaucoup plus intéressé(e) par la sexualité que d'habitude ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	...vous faisiez des choses inhabituelles pour vous ou que d'autres personnes auraient pu considérer comme excessives, stupides ou risquées ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	...les dépenses que vous avez faites ont causé des problèmes à vous ou à votre famille ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Si vous avez coché « Oui » à plus d'une question ci-dessus, plusieurs d'entre elles sont-elles survenues au cours de la même période. <i>Merci de n'entourer qu'une seule réponse.</i>	<i>Oui</i>	<i>Non</i>
3.	À quel point ceci vous a-t-il causé des problèmes – comme être dans l'incapacité de travailler, avoir des problèmes familiaux, financiers ou légaux ; vous impliquer dans des disputes ou des bagarres ? <i>Merci de n'entourer qu'une seule réponse.</i>		
	Aucun problème	Problème mineur	Problème modéré
			Problème sévère

PRINCIPALES DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE

.....

S. Sportiche, M. Delavest et J.-P. Lépine

Comme dans toute étude épidémiologique, les prévalences et les facteurs de risque varient en fonction de la définition des troubles étudiés, du type de population et de la méthodologie. Dans ce chapitre, nous développerons les principales données épidémiologiques concernant le trouble bipolaire. Dans une première partie, nous présenterons les principaux chiffres de prévalence selon les types de trouble bipolaire, ainsi que les facteurs expliquant les différences retrouvées selon les études. Puis, nous présenterons les caractéristiques épidémiologiques en fonction de la présence de cycles rapides, de l'âge de début et du genre. Enfin nous rapporterons les principaux éléments concernant la morbi-mortalité et la co-morbidité psychiatrique.

TYPES DE TROUBLE BIPOLAIRE ET PRÉVALENCE

Le trouble bipolaire de type I est défini par la présence d'au moins un épisode maniaque ou mixte indépendamment de celle d'un épisode dépressif majeur ; le trouble bipolaire de type II est défini, quant à lui, par la présence d'au moins un épisode hypomaniaque associé à au moins un épisode dépressif majeur. Les formes sub-syndromiques, également appelées trouble bipolaire NOS (*not otherwise specified*), correspondent aux patients présentant (ou ayant présenté) des symptômes maniaques et dépressifs sans pour autant appartenir au trouble bipolaire de type I ou II défini dans le DSM-IV.

La prévalence vie entière du trouble bipolaire en population générale adulte est relativement plus faible que celle du trouble unipolaire (défini par

la récurrence d'épisodes dépressifs majeurs). En moyenne, pour le trouble bipolaire de type I, la prévalence se situe autour de 0,6 p. 100 ; pour le type II, elle est de l'ordre de 0,4 p. 100 chez l'adulte [13]. Selon la population étudiée, la prévalence du trouble bipolaire II peut varier et atteindre 1,5 p. 100 chez l'adolescent. Ces différences par rapport à la prévalence chez l'adulte peuvent s'expliquer par la survenue ultérieure d'un épisode maniaque ou par le développement de troubles co-morbides masquant d'éventuelles hypomanies [14]. Enfin les troubles bipolaires NOS ont une prévalence de 1,4 p. 100 [13] chez l'adulte (Tableau 33-I).

Cependant, il existe une importante variation du taux de prévalence des troubles du spectre bipolaire en fonction des études épidémiologiques. Certaines études estiment la prévalence autour de 1 à 2 p. 100, tandis que d'autres l'évaluent à au moins 5 p. 100 de la population générale [5]. D'après S. Ferrari et al. [5], trois facteurs expliquent ces variations de prévalence : la région où l'étude est menée, le taux de réponse aux enquêtes et l'outil d'évaluation du trouble bipolaire (Tableau 33-II).

En premier lieu, la prévalence varie fortement selon les pays. En moyenne, le spectre global des troubles bipolaires atteint une prévalence de 2,4 p. 100 avec des chiffres de prévalence similaires aux États-Unis, en Europe et en Asie [13]. Mais c'est en Afrique du Nord et au Moyen-Orient que la prévalence du trouble bipolaire dans le monde est la plus élevée. Cependant, ces différences régionales ne sont pas expliquées par les différences de statut économique, ni par le fait qu'il s'agisse de pays développés, émergents ou en voie de développement. En second lieu, plus le taux de réponse dans les enquêtes épidémiologiques est bas, plus la prévalence est basse. L'échantillon est

TABLEAU 33-I. – Prévalence des troubles bipolaires I et II dans les études épidémiologiques en population générale.

Études	Instruments	Trouble bipolaire I		Trouble bipolaire II	
		Vie entière	12 mois	Vie entière	12 mois
Regier et al., 1990 (ECA) [27]	DIS	0,8	0,6 ⁽¹⁾	0,5	0,3 ⁽¹⁾
Hasin et al., 2005 (NESARC) [25]	AUDADIS-IV	3,3	2	1,1	0,8
Kessler et al., 2007 (NCS-R) [10]	CIDI	1	0,6	1,1	0,8
Merinkangas et al., 2011 [13]	CIDI	0,6	–	0,4	–

(1) Prévalence sur 6 mois.

DIS : *diagnostic interview schedule* ; AUDADIS-IV : *alcohol use disorder and**associated disabilities interview schedule DSM-IV version* ; CIDI : *composite international diagnostic interview*.

probablement moins représentatif dans ce cas. Enfin, la prévalence varie selon les outils psychométriques d'hétéro-évaluation utilisés. Ils semblent beaucoup moins bien adaptés au trouble bipolaire qu'aux troubles anxieux et dépressifs. Le trouble bipolaire est un diagnostic difficile à poser, y compris pour des psychiatres expérimentés.

Une faible conscience du trouble et une mauvaise acceptation de la maladie constituent deux obstacles à l'évaluation. Les patients souffrant d'un trouble bipolaire de type II seraient plus concernés par ce défaut

d'appréciation que ceux présentant un trouble bipolaire de type I, car l'épisode hypomaniaque est difficilement repéré comme pathologique par le sujet [22]. Il existe aussi des biais de remémoration (les évaluations sont faites sans l'aide du dossier médical ou de l'entourage). En outre, on note une différence de prévalence selon le fait que les outils sont administrés par des cliniciens (psychiatres ou psychologues), comme le *structured clinical interview disorders* (SCID), le *schedule for affective disorders and schizophrenia* (SADS) ou la *mini-international neuropsychiatric interview*

TABLEAU 33-II. – Prévalence du trouble bipolaire en population générale [5].

Étude	Pays	Nombre de sujets	Instrument	Prévalence en p. 100 (erreur standard)	Type de prévalence
Mitchell et al., 2004	Australie	10 641	CIDI	0,5 (0,1)	12 mois
Medina-Mora et al., 2005	Mexique	5 826	CIDI	1,1 (0,1)	12 mois
Shen et al., 2006	Chine (régional)	5 201	CIDI	0,1 (0,1)	12 mois
Phillips et al., 2009	Chine (régional)	63 004	SCID	0,0125 (0,0418)	Ponctuelle
Kawakami et al., 2005	Japon (régional)	1 664	CIDI	0,1 (0,1)	12 mois
Jacobi et al., 2004	Allemagne	4 181	CIDI	0,6 (0,1) 0,8 (0,1)	Ponctuelle 12 mois
Scully et al., 2004	Irlande	29 542	SCID	0,26 (0,03)	12 mois
Levav et al., 1993	Israël	2 741	SADS	1,02 (0,26)	6 mois
Kadri et al., 2010	Maroc	5 498	MINI	3,2 (0,344)	Ponctuelle
Karam et al., 2006	Liban	4 332	CIDI	1,5 (0,3)	12 mois
Gureje et al., 2006	Nigeria	1 090	CIDI	0	12 mois
Weissman et al., 1988	États-Unis (régional)	18263	DIS	0,8 (0,18)	Ponctuelle
Merikangas et al., 2007	États-Unis	9 282	CIDI	2,8 (0,2)	12 mois

CIDI : *composite international diagnostic interview* ; DIS : *diagnostic interview schedule* ; MINI : *mini-international neuropsychiatric interview* ;SADS : *schedule for affective disorders and schizophrenia* ; SCID : *structured clinical interview disorders*.

(MINI), ou par des évaluateurs non cliniciens (ENC), comme le *diagnostic interview schedule* (DIS) ou la *composite international diagnostic interview* (CIDI), bien que ces ENC soient entraînés à la passation de ces questionnaires. De plus, ces outils peuvent avoir des différences de fidélité interjuges. Ainsi, d'après l'étude NEMESIS menée en population générale, apparaît-il que le CIDI surévalue la prévalence du trouble bipolaire par rapport au SCID, en posant le diagnostic par excès [15, 26]. En effet, les diagnostics posés par des ENC, à l'aide du CIDI, pourraient être moins « fiables » qu'avec le SCID, utilisé par des cliniciens. En outre, le CIDI est un entretien structuré tandis que le SCID est un entretien semi-structuré, ce qui permet au clinicien de « corriger » les réponses du patient lorsqu'elles semblent inadéquates. Toujours d'après l'étude NEMESIS, dans certains cas, le CIDI sous-diagnostique le trouble bipolaire par rapport au SCID car il est possible que le clinicien extrapole certaines des réponses du patient en faveur du diagnostic qu'il suspecte. Concernant le MINI, la prévalence du trouble bipolaire est nettement supérieure à celle retrouvée avec les autres outils diagnostiques. La seule étude utilisant le MINI en population générale est l'étude réalisée au Maroc rapportant le taux de prévalence le plus élevé [5].

Actuellement, l'une des préoccupations des épidémiologistes concerne le surdiagnostic du trouble bipolaire (lié à la faible valeur prédictive positive des instruments) qui pourrait exposer les patients à des prescriptions inadéquates. Toutefois, ce risque est pondéré par le fait que les diagnostics posés par les psychiatres reposent essentiellement sur l'anamnèse et l'entretien clinique, bien plus que sur l'utilisation des instruments d'évaluation sus-cités qui servent aux études épidémiologiques [25]. L'un des moyens de pallier ce biais serait d'évaluer systématiquement certains facteurs cliniques statistiquement associés à la maladie (comme les antécédents familiaux de trouble bipolaire, les nombreux épisodes dépressifs, le début précoce des troubles, la présence de symptômes). D'autres auteurs proposent de clarifier l'algorithme diagnostique du CIDI. En effet, avec l'utilisation d'un algorithme recalibré, la prévalence à 12 mois du trouble bipolaire est de 0,9 versus 1,7 p. 100 avec l'algorithme non recalibré [15].

Parallèlement, le sous-diagnostic du trouble bipolaire (lié à la faible sensibilité des instruments [25]) et le retard au diagnostic sont des problèmes majeurs qui grèvent le pronostic. Le taux d'erreur de diagnostic oscille entre 30 et 69 p. 100 en Europe et aux États-Unis [2]. L'étude française, publiée en 2011 retrouve

un taux élevé, 8,3 p. 100, de dépistage positif de la maladie bipolaire à l'aide du questionnaire d'auto-évaluation MDQ (*mood disorder questionnaire*) parmi 9 240 patients consultant leur médecin généraliste [28]. Les auteurs ont également comparé un groupe de médecins généralistes entraînés, ayant reçu le programme d'éducation (Bipolact), à un groupe de médecins généralistes non formés à ce programme. Les médecins généralistes entraînés améliorent leur capacité à détecter les troubles bipolaires I et II, augmentent leur prescription de thymorégulateurs et diminuent leur prescription d'antidépresseurs de manière significative comparativement aux médecins non entraînés [29]. Une autre étude récente, multicentrique, retrouve que 16 p. 100 des patients ayant un diagnostic de trouble unipolaire présentent, en fait, les critères de trouble bipolaire I ou II [1]. Le retard au diagnostic est également important. Celui-ci est porté en moyenne 8 ans après le premier épisode et après que les patients ont consulté entre trois et cinq médecins [1].

UN TROUBLE RÉCURRENT, PARFOIS À CYCLES RAPIDES

Le trouble bipolaire est un trouble chronique, caractérisé par la récurrence chez plus de 90 p. 100 des patients. La première rechute survient, le plus souvent, au cours des deux premières années suivant l'épisode initial [24]. Ces récurrences sont fortement associées à la persistance de symptômes résiduels après la rémission [24]. La polarité, la fréquence, la durée et l'intensité de ces récurrences sont très variables chez un même patient et d'un sujet à l'autre. Celles-ci sont majoritairement dépressives (70 p. 100 des cas) avec un ratio de 2,5 épisodes dépressifs pour un épisode maniaque, hypomaniaque ou mixte [24]. La durée moyenne d'un épisode varie de 4 à 13 mois avec des phases maniaques généralement plus courtes que les phases dépressives [24]. L'intervalle moyen entre deux épisodes est de l'ordre de 12 mois mais, dans 5 à 40 p. 100 des cas, les récurrences sont plus rapprochées et peuvent constituer un trouble bipolaire à cycles rapides (défini par la survenue d'au moins 4 épisodes thymiques en un an). Ce trouble bipolaire à cycles rapides est plus fréquent chez les femmes et l'âge de début est souvent plus précoce, les symptômes dépressifs sont plus sévères (avec un

retentissement plus important) et les troubles anxieux plus fréquents [11, 18].

SEX-RATIO, ÂGE DE DÉBUT ET DIFFÉRENCES SELON LE GENRE

À la différence du trouble unipolaire, plus fréquent chez les femmes, le sex-ratio du trouble bipolaire est proche de 1 (notamment pour le type bipolaire I). Pour le type II, il semble que le sex-ratio soit légèrement en défaveur des femmes [3]. Le trouble bipolaire apparaît chez l'adulte jeune entre 17 et 40 ans [13], l'âge de début moyen est de 18 ans pour le trouble bipolaire I, 20 ans pour le trouble bipolaire II et 22 ans pour les formes sub-syndromiques [13].

La perception de la qualité de vie et le fonctionnement psychosocial varient selon le genre. La survenue du trouble est souvent plus tardive chez les femmes que chez les hommes. Celles-ci sont plus sujettes à une polarité dépressive prédominante (au moins deux tiers des épisodes sont de nature dépressive), alors que les hommes présentent plutôt une prédominance maniaque [19]. Les femmes ont plus de risque de présenter des dépressions délirantes, des épisodes mixtes, une saisonnalité, des cycles rapides et des antécédents personnels et familiaux de suicide et des tentatives de suicide. Les co-morbidités somatiques (thyroïdiennes notamment) sont plus fréquentes chez elles. Sur le plan psychiatrique, les femmes présentent plutôt des troubles anxieux, des troubles du comportement alimentaire ou des troubles de la personnalité ; et les hommes des troubles addictifs [19, 31].

La grossesse et le post-partum sont deux périodes à haut risque de rechute [17]. Une étude récente souligne que l'apparition d'un trouble psychiatrique en post-partum immédiat (c'est-à-dire dans le mois qui suit l'accouchement) serait un facteur prédictif de bipolarité [16]. La prévalence de la dépression bipolaire pendant le post-partum immédiat se situerait aux alentours de 25 p. 100 alors que celle de l'épisode maniaque serait plus faible, entre 9 et 20 p. 100 [30]. Environ 50 p. 100 des femmes bipolaires présenteraient un épisode thymique pendant le post-partum notamment : en cas de symptômes thymiques pendant la grossesse, de grossesse non planifiée, de jeune âge, d'antécédents personnels de troubles thymiques du péri-partum ou d'antécédents familiaux de troubles bipolaires [4].

UN TROUBLE ASSOCIÉ À UNE SURMORTALITÉ, À UNE MORBIDITÉ IMPORTANTE ET À DES CO-MORBIDITÉS

Le trouble bipolaire est associé à une surmortalité importante. Le risque de suicide est 15 fois plus élevé que dans la population générale [6]. Vingt-cinq à 60 p. 100 des patients bipolaires font au moins une tentative de suicide dans leur vie et 4 à 19 p. 100 des patients en décèdent [20]. Classiquement, ce risque était surtout décrit pour le type I, mais une méta-analyse récente retrouve un risque équivalent en cas de trouble bipolaire de type II avec notamment une méthode employée plus violente que pour le type I [20]. Le risque de mortalité naturelle prématurée est quasiment doublé par rapport à celui de la population générale [21]. Les causes principales de décès sont les maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires liées à une augmentation chez les patients bipolaires de syndrome métabolique, de diabète et de consommation de tabac.

La morbidité est également très importante [15]. Les patients bipolaires souffrent pendant un cinquième de leur vie des épisodes thymiques. De plus, il existe une co-morbidité psychiatrique dans 75 p. 100 des cas [13] : le plus souvent anxieuse ou addictive [8, 13]. Leur évolution professionnelle est moins bonne comparativement à celle de la population générale : une moindre augmentation des revenus et du statut professionnel, un surcroît de chômage, d'absentéisme au travail et une productivité plus faible [12]. Ce handicap professionnel lié au trouble bipolaire est plus important que celui lié au trouble unipolaire : dans une étude conduite aux États-Unis, le nombre moyen de jours de travail perdus par an et par travailleur malade est de 65,5 pour le trouble bipolaire contre 27,2 pour le trouble unipolaire. Ce nombre de jours perdus inclut l'absentéisme (27,7 jours pour le trouble bipolaire versus 8,7 pour le trouble unipolaire) ainsi que le « présentéisme » (35,3 jours pour le trouble bipolaire versus 18,2 pour le trouble unipolaire). Celui-ci correspond aux jours de présence au travail mais avec des performances moindres [9]. Enfin, les conséquences socio-affectives sont loin d'être négligeables. Chez les patients bipolaires, le célibat (32 versus 15 p. 100 pour des sujets témoins de même âge) et le divorce (45 versus 10 p. 100 des sujets témoins) sont plus fréquents que dans la population générale [13]. Plus de la moitié des proches de

patients bipolaires impliqués dans leur prise en charge rapportent un sentiment de détresse sévère sur l'un des aspects de leur vie [23].

CONCLUSION

Moins fréquent que le trouble unipolaire, le trouble bipolaire, tout type confondu, présente une prévalence en vie entière non négligeable comprise entre 1 et 5 p. 100 selon les études. Il s'agit d'un trouble chronique, récurrent compliqué parfois de cycles rapides. Il touche autant les femmes que les hommes (notamment pour le type I) et débute essentiellement chez l'adulte jeune. Ce trouble, associé à une surmortalité et à une morbidité importante, est responsable d'un handicap sur le plan social, professionnel et affectif. Le retard diagnostique (de 8 ans en moyenne) grève le pronostic.

RÉFÉRENCES

1. ANGST J, AZORIN JM, BOWDEN CL et al. Prevalence and characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode : the BRIDGE study. *Arch Gen Psychiatry*, 2011, 8 : 791-798.
2. BACA-GARCIA E, PEREZ-RODRIGUEZ MM, BASURTE-VILLAMOR I et al. Diagnostic stability and evolution of bipolar disorder in clinical practice : a prospective cohort study. *Acta Psychiatr Scand*, 2007, 6 : 473-480.
3. DIFLORIO A, JONES I. Is sex important ? Gender differences in bipolar disorder. *Int Rev Psychiatry*, 2010, 5 : 437-452.
4. DOYLE K, HERON J, BERRISFORD G et al. The management of bipolar disorder in the perinatal period and risk factors for postpartum relapse. *Eur Psychiatry*, 2012, 27 : 563-569.
5. FERRARI AJ, BAXTER AJ, WHITEFORD HA. A systematic review of the global distribution and availability of prevalence data for bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2011, 1-3 : 1-13.
6. HARRIS EC, BARRACLOUGH B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 1997, 170 : 205-228.
7. HASIN DS, GOODWIN RD, STINSON FS et al. Epidemiology of major depressive disorder : results from the national epidemiologic survey on alcoholism and related conditions. *Arch Gen Psychiatry*, 2005, 10 : 1097-1106.
8. HENRY C, VAN DEN BULKE D, BELLIVIER F et al. Anxiety disorders in 318 bipolar patients : prevalence and impact on illness severity and response to mood stabilizer. *J Clin Psychiatry*, 2003, 3 : 331-335.
9. KESSLER RC, AKISKAL HS, AMES M et al. Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U.S. workers. *Am J Psychiatry*, 2006, 9 : 1561-1568.
10. KESSLER RC, MERIKANGAS KR, WANG PS. Prevalence, comorbidity, and service utilization for mood disorders in the United States at the beginning of the twenty-first century. *Annu Rev Clin Psychol*, 2007, 3 : 137-145.
11. LEE S, TSANG A, KESSLER RC et al. Rapid-cycling bipolar disorder : cross-national community study. *Br J Psychiatry*, 2011, 3 : 217-225.
12. McMORRIS BJ, DOWNS KE, PANISH JM et al. Workplace productivity, employment issues, and resource utilization in patients with bipolar I disorder. *J Med Econ*, 2010, 13 : 23-32.
13. MERIKANGAS KR, JIN R, JIAN-PING HE et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*, 2011, 3 : 241-251.
14. MERIKANGAS KR, LAMERS F. The "true" prevalence of bipolar II disorder. *Curr Opin Psychiatry*, 2012, 1 : 19-23.
15. MITCHELL PB, JOHNSTON AK, FRANKLAND A et al. Bipolar disorder in a national survey using the World Mental Health version of the composite international diagnostic interview : the impact of differing diagnostic algorithms. *Acta Psychiatr Scand*, 2013, 127 : 381-393.
16. MUNK-OLSEN T, LAURSEN TM, MELTZER-BRODY S et al. Psychiatric disorders with postpartum onset : possible early manifestations of bipolar affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 2012, 4 : 428-434.
17. MUNK-OLSEN T, LAURSEN TM, MENDELSON T et al. Risks and predictors of readmission for a mental disorder during the postpartum period. *Arch Gen Psychiatry*, 2009, 2 : 189-195.
18. NIERENBERG AA, AKISKAL HS, ANGST J et al. Bipolar disorder with frequent mood episodes in the national comorbidity survey replication (NCS-R). *Mol Psychiatry*, 2010, 15 : 1075-1087.
19. NIVOLI AM, PACCHIAROTTI I, ROSA AR et al. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients : the role of predominant polarity. *J Affect Disord*, 2011, 3 : 443-449.
20. NOVICK DM, SWARTZ HA, FRANK E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder : a review and meta-analysis of the evidence. *Bipolar Disord*, 2010, 1 : 1-9.
21. OSBY U, BRANDT L, CORREIA N et al. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry*, 2001, 9 : 844-850.
22. PALLANTI S, QUERCIOLO L, PAZZAGLI A et al. Awareness of illness and subjective experience of cognitive complaints in patients with bipolar I and bipolar II disorder. *Am J Psychiatry*, 1999, 7 : 1094-1096.
23. PERLICK D, CLARKIN JF, SIREY J et al. Burden experienced by care-givers of persons with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry*, 1999, 170 : 56-62.
24. PERLIS RH, OSTACHER MJ, PATEL JK et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder : primary outcomes from the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry*, 2006, 2 : 217-224.
25. PHELPS J, GHAEMI SN. The mistaken claim of bipolar "overdiagnosis" : solving the false positives problem for DSM-5/ICD-11. *Acta Psychiatr Scand*, 2012, 126 : 395-401.

26. REGEER EJ, TEN HAVE M, ROSSO ML et al. Prevalence of bipolar disorder in the general population : a reappraisal study of the Netherlands mental health survey and incidence study. *Acta Psychiatr Scand*, 2004, 5 : 374-382.
27. REGIER DA, FARMER ME, RAE DS et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the epidemiologic catchment area (ECA) study. *JAMA*, 1990, 19 : 2511- 2518.
28. ROUILLON F, GASQUET I, GARAY RP, LANCRENON S. Screening for bipolar disorder in patients consulting general practitioners in France. *J Affect Disord*, 2011, 3 : 492-495.
29. ROUILLON F, GASQUET I, GARAY RP, LANCRENON S. Impact of an educational program on the management of bipolar disorder in primary care. *Bipolar Disord*, 2011, 3 : 318-322.
30. SHARMA V, BURT VK, RITCHIE HL. Bipolar II postpartum depression: Detection, diagnosis, and treatment. *Am J Psychiatry*, 2009, 11 : 1217-1221.
31. VEGA P, BARBEITO S, DE AZÚA SR et al. Bipolar disorder differences between genders: special considerations for women. *Womens Health (Lond)*, 2011, 6 : 663-674.

IMPACT MÉDICO-ÉCONOMIQUE DES TROUBLES BIPOLAIRES

.....

F. Pochard et P. Cléry-Melin

Évaluer l'impact médico-économique du trouble bipolaire est un exercice difficile et incertain.

Difficile, parce que les études sont peu nombreuses, de méthodologies variables, et à analyser prudemment en raison de réalisations dans des contextes très différents : pays, modalités de soins et de couverture sociale, variations monétaires et inflation depuis la réalisation des études, impact de nouveaux traitements ou de nouvelles stratégies de prise en charge, critères d'inclusion des patients, fiabilité des registres médicaux et sociaux évalués la plupart du temps rétrospectivement, etc. [7, 14, 21, 45].

Incertain, parce que les retards ou les erreurs de diagnostics et les co-morbidités (qui concernent 75 p. 100 des patients, avec notamment les troubles anxieux et les addictions) ne sont en général pas colligés, et peuvent avoir un impact majeur sur les résultats des études [14].

Évaluer les dépenses effectuées par une communauté pour soigner certains de ses membres ne saurait être seulement considéré comme le fait d'additionner des coûts pour constater la masse monétaire que cela représente, mais bien comprendre que ces dépenses constituent un investissement visant à soulager la souffrance, augmenter la qualité de vie des patients (et de leurs proches) et diminuer les tensions sociales liées au handicap de cette pathologie (et pour les économistes augmenter la productivité). Ce qui « coûte » le plus sur le plan financier, à la fois au patient, à sa famille et à la communauté, ce n'est pas la prise en charge, mais l'absence de prise en charge.

Au-delà de la prudence indispensable à garder, compte tenu des limites et de la complexité méthodologique des études, certains éléments semblent invariables : d'une part, un coût global important (une étude évalue aux États-Unis les coûts directs et

indirects des troubles bipolaires I et II à 30,7 et 120,3 milliards de dollars par an en 2009) [12]. D'autre part, une répartition globalement identique des dépenses : 15 à 25 p. 100 liées aux hospitalisations (dont le coût est très variable d'un pays à un autre, à niveau de développement équivalent, avec une variance des durées d'hospitalisations entre les études très importante), 10 à 15 p. 100 aux soins ambulatoires, 65 à 75 p. 100 aux coûts indirects (arrêt de travail, etc.), et seulement 5 à 8 p. 100 au traitement psychotropes [8, 46].

Enfin, les résultats présentés sont généralement considérés dans les commentaires comme sous-évalués en raison des limites méthodologiques : les patients inclus dans des études prospectives ont une compliance au traitement supérieure à celle des patients « standard » (et donc présentent moins de rechutes) [14, 32].

Ainsi le délai entre les premiers symptômes, le diagnostic, et la mise en place de soins adaptés pour un patient est-il un élément qui peut augmenter considérablement le coût de la prise en charge [36]. De nombreux patients sont dans un premier temps diagnostiqués comme unipolaires, avec une utilisation plus importante du système de soins, un risque de traitement inadapté, et des rechutes plus fréquentes [37]. Enfin, parmi les patients diagnostiqués, certains ne sont pas traités [10], d'autres (environ la moitié) ne reçoivent pas des doses recommandées de traitement, et parmi ceux qui prennent une dose recommandée, environ un tiers ne sont pas compliant [30].

COÛTS DIRECTS

Les coûts directs sont les frais engagés pour les soins ambulatoires, les hospitalisations et les traitements

psychotropes (ainsi que leur surveillance, notamment biologique) [8].

Les soins ambulatoires représentent plus du quart des coûts directs (consultations, soins communautaires), et les traitements psychotropes ne représentent que 5 à 8 p. 100 des coûts directs liés à la prise en charge des patients bipolaires. Parmi les coûts de médicaments, les antipsychotiques représentent les trois quarts des dépenses et les thymorégulateurs un dixième [46].

Les antipsychotiques sont les traitements psychotropes les plus coûteux (en raison, pour certains, d'absence de génériques) [1] et la prescription de lithium (peu onéreuse) s'accompagne de dosages réguliers, qui augmentent le coût du traitement. Dans les pays à couverture sociale précaire, cet élément peut fragiliser la compliance au traitement au long cours [33]. Cependant, la « rentabilité » de la prise en charge par lithium est établie depuis plus de trente ans : avec un taux de non-réponse fixé à 40 p. 100 dans une étude, la mise sous lithium induit une réduction des coûts directs de plus de 50 p. 100 et des pertes de revenus de 60 p. 100 [31]. Une étude a montré que les séances d'électroconvulsivothérapie d'entretien seraient moins coûteuses que la prise en charge médicamenteuse chez les patients âgés [3].

L'hospitalisation représente la part la plus coûteuse des soins (60 à 80 p. 100 des coûts directs), bien que le coût d'une journée d'hospitalisation soit très variable d'une étude à l'autre : par exemple, ce coût est estimé à environ 1 000 dollars par jour aux États-Unis dans une étude récente (soit 780 euros), et 288 livres sterling par jour dans une étude anglaise (soit 360 euros) également récente [37, 46]. Une étude française évaluait en 1999 le coût annuel des hospitalisations de patients maniaques à 2,75 milliards d'euros [47].

Le coût des hospitalisations est dû en grande partie (plus de la moitié) aux épisodes maniaques et hypomaniaques (en raison d'hospitalisation 2 fois plus longues), alors même que les récurrences dépressives sont plus fréquentes. Les durées d'hospitalisation mesurées dans les études sont également très variables [17, 27, 46]. Ainsi 20 p. 100 des patients bipolaires coûteraient-ils les deux tiers des dépenses globales : ces patients sont plus souvent hospitalisés et souffrent plus souvent de co-morbidités [44].

COÛTS INDIRECTS

Les troubles de l'humeur génèrent des coûts indirects importants en termes de perte de productivité

et de charges personnelles. Le coût indirect inclut le degré de handicap (et son indemnisation éventuelle), l'impact du trouble sur la productivité professionnelle, le coût lié à la protection sociale et les conséquences judiciaires éventuelles [9, 45].

Des études ont montré que les patients bipolaires ont des taux de chômage plus de 4 fois plus élevés, des arrêts de travail de plus de deux semaines plus de 3 à 5 fois plus élevés, et de limitation dans les domaines cognitif, social et professionnel plus importants que la population générale, ou que les patients souffrant de trouble unipolaire [34]. Ils sont également plus pauvres, sont plus souvent célibataires ou divorcés et vivent plus souvent seuls [7, 34]. Quarante pour cent d'entre eux sont limités dans un domaine, professionnel ou personnel, soit plus de 10 fois plus fréquemment que les personnes non atteintes de trouble bipolaire et 2 fois plus que les dépressifs unipolaires [34].

Des études ont montré que seulement 30 p. 100 des patients bipolaires en Allemagne seraient employés temps plein à un niveau correspondant à leur qualification [13], que les deux tiers des patients bipolaire I sont sans emploi en Italie [29] et que ceux qui travaillent auraient une progression socioprofessionnelle dégradée [7] et un taux d'absentéisme très important [16]. Le nombre moyen de jours de travail perdus par an et par travailleur malade a été estimé à deux mois par an pour un patient bipolaire et à un mois par an pour un patient unipolaire. Ce nombre inclut l'absentéisme (27 jours par an), mais aussi le « présentéisme » (35 jours par an), correspondant aux jours de travail à moindre performance, transformés en équivalent de jour de travail perdus [22, 35].

Il semble que les épisodes dépressifs soient la principale cause d'arrêt de travail ou d'incapacité à travailler [23]. Le trouble bipolaire a également un impact financier sur la famille du patient et retentit sur le contexte familial en termes de coûts indirects [4, 28]. La mortalité prématurée des patients (qui concerne 18 p. 100 des bipolaires de type I) est considérée comme un coût indirect de la maladie sur le plan social [14].

DISCUSSION

La question majeure autour de l'impact médico-économique des troubles bipolaires est de déterminer le meilleur moyen de permettre aux patients d'accéder aux soins, d'être pris en charge et d'être compliants aux traitements, dont l'efficacité est établie. Cela nécessite de disposer de soins ambulatoires, communautaires et d'une prise en charge psychosociale et familiale [5].

Il semble établi que l'isolement et la pauvreté du support social entraînent une augmentation du recours aux soins et à l'urgence [24, 43] et donc des coûts plus importants. En revanche, la détection et la prise en charge des troubles dépressifs améliorent non seulement le pronostic clinique, mais aussi le devenir professionnel, avec un « retour sur investissement » positif sur le plan financier [42]. La compliance au traitement est un élément majeur de la diminution du coût du trouble bipolaire (en diminuant la prévalence des épisodes thymiques, et donc les hospitalisations) [20, 39], les thymorégulateurs ont à ce titre largement montré leur efficacité [6, 25] : leur utilisation a un impact très important sur les coûts directs (qu'elle divise par deux) et les coûts indirects. Les thymorégulateurs sont sous-utilisés, car seul un patient sur quatre, au mieux, recevrait un traitement adapté. Ainsi, pour 100 personnes bipolaires, 40 n'auraient pas recours au système de soins, 10 ne seraient pas identifiées comme telles, 20 n'auraient pas un traitement adéquat et seulement 30 recevraient un traitement thymorégulateur, parfois prescrit à des doses insuffisantes et souvent pris de façon intermittente [8]. Certains auteurs considèrent que peu importe la médication du moment tant que le patient est traité [25], y compris avec des formes retard [41].

Au-delà des psychotropes, de nombreux modèles d'organisation et de contenu des soins ambulatoires ont été proposés afin d'améliorer la prise en charge des patients (et donc de diminuer l'impact financier direct et indirect). Le principe de décisions partagées entre le médecin et le patient, la psychoéducation, l'approche par résolution de problème, la prévention systématique des rechutes, le suivi du traitement pharmacologique sont des éléments déterminants [26, 40].

Des moyens plus originaux ont été décrits et évalués, comme la prise en charge par téléphone ou Internet, la télépsychiatrie [11] ou la mise en place de « plans de crise » (*joint crisis plan*), qui implique une coordination du suivi (informations, détails de la maladie, traitements en cours, indicateurs de rechute, directives prévisionnelles, etc.) avec une bonne probabilité que ce type de prise en charge soit efficace en terme de diminution des coûts [15].

La diminution de l'impact médico-économique du trouble bipolaire, ou sa limitation, repose paradoxalement sur des investissements de santé publique. Ainsi les dépenses de prévention et les interventions précoces afin d'éviter les hospitalisations [46], le développement des centres experts [19] et la diversification des réponses, y compris en alternative à l'hospitalisation [2] et en « périhospitalisation » (hôpitaux de

jours, centres d'accueil thérapeutiques à temps partiel), permettent-ils de disposer de ressources graduées, améliorant le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic, puis la compliance au suivi thérapeutique, facteurs pronostics et économiques majeurs.

RÉFÉRENCES

- ALEXANDER GC, GALLAGHER SA, MASCOLA A et al. Increasing off-label use of antipsychotic medications in the United States 1995-2008. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2011, 20 : 177-184.
- AMPÉLAS JF, ROBIN M, CARIA A et al. Patient and their relatives' satisfaction regarding a home-based crisis intervention provided by a mobile crisis team. *Encéphale*, 2005, 31 : 127-141.
- AZIZ M, MEHRINGER AM, MOZURKEWICH E, RAZIK GN. Cost-utility of 2 maintenance treatments for older adults with depression who responded to a course of electroconvulsive therapy : results from a decision analytic model. *Can J Psychiatry*, 2005, 50 : 389.
- CHATTERTON ML, KE X, EDELMAN LEWIS B et al. Impact of bipolar disorder on the family utilization and cost of health care resources. *PT*, 2008, 33 : 15-34.
- CHISHOLM D, SAXENA S. Cost effectiveness of strategies to combat neuropsychiatric conditions in sub-Saharan Africa and South-East Asia : mathematical modelling study. *Br Med J*, 2012, 344 : e609.
- CHRISHOLM D, VAN OMMEREN M, AYUSO MATEOS J et al. Cost effectiveness of clinical interventions for reducing the global burden of bipolar disorder. *Br J Psychiatry*, 2005, 187 : 559-567.
- CORYELL W, SCHEFTNER W, KELLER M et al. The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *Am J Psychiatry*, 1993, 150 : 720-727.
- DARDENNES R, THUILE J, EVEN C et al. Coût du trouble bipolaire : revue de la littérature. *Encéphale*, 2006, 32 : 18-25.
- DAS GUPTA R, GUEST JF. Annual cost of bipolar disorder to uk society. *Br J Psychiatry*. 2002, 180 : 227-233.
- DEMYTTENAERE K, BRUFFAERTS R, POSADA-VILLA J et al. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World mental health surveys. *JAMA*, 2004, 291 : 2581-2590.
- DEPP CA, MAUSBACH B, GRANHOLM E et al. Mobile interventions for severe mental illness : design and preliminary data from three approaches. *J Nerv Ment Dis*, 2010, 198 : 715-721.
- DILSAVER SC. An estimate of the minimum economic burden of bipolar I and II disorders in the United States : 2009. *J Affect Disord*, 2011, 129 : 79-83.
- DIETMANN S, BIEDERMANN NC, GRUNZE H et al. The Stanley foundation bipolar network : results of the naturalistic follow up study after 2.5 years of follow up in the German centres. *Neuropsychobiology*, 2002, 46 : 2-9.
- FAJUTRAO L, LOCKLEAR J, PRIAULX J, HEYES A. A systematic review of the evidence of the burden of bipolar

- disorder in Europe. *Clin Pract Epidemiology Ment Health*, 2009, 5 : 1-8.
15. FLOOD C, BYFORD S, HENDERSON C et al. Joint crisis plans for people with psychosis : economic evaluation of a randomised controlled trial. *Br Med J*, 2006, 333 : 729.
 16. GOETZEL RZ, HAWKINS K, OZMINKOWSKI RJ et al. The health and productivity cost burden of the "top 10" physical and mental health conditions affecting six large US employers in 1999. *J Occup Environ Med*, 2003, 45 : 5-14.
 17. GONZALES PINTO AM, DARDENNES R, DE ZÉLICOURT M et al. In patient care costs of patients with bipolar disorder : a comparison between two European centers. *J Affect Disord*, 2010, 121 : 152-155.
 18. GUELFY JD, DARDENNES R, EVEN C. The need for treatment. Burden of illness and outcomes. Symposium "management of bipolar disorders in the third millennium", Paris, 2000.
 19. HENRY C, ETAIN B, MATHIEU F. A French network of bipolar expert centres : a model to close the gap between evidence-based medicine and routine practice. *J Affect Disord*, 2011, 131 : 358-363.
 20. HONG J, REED C, NOVICK D et al. Clinical and economic consequences of medication non adherence in the treatment of patients with manic/mixed episode of bipolar disorder : results from the European mania in bipolar longitudinal evaluation of medication (EMBLEM). *Psychiatry Res*, 2011, 190 : 110-114.
 21. JACOB KS, SHARAN P, MIRZA I et al. Mental health systems in countries : where are we now ? *Lancet*, 2007, 370 : 1061-1077.
 22. KESSLER RC, AKISKAL HS, AMES M et al. Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of US workers. *Am J Psychiatry*, 2006, 163 : 1561-1568.
 23. LAXMAN KE, LOVIBOND KS, HASSAN MK. Impact of bipolar disorder in employed populations. *Am J Manag Care*, 2008, 14 : 757-764.
 24. LEGUAY D. Répercussions sociales des troubles bipolaires. *Encéphale*, 2006, 32 : 38-40.
 25. LI J, MCCOMBS JS, GLEN L et al. Cost of treating bipolar disorder in the California Medicaid program. *J Affect Disord*, 2002, 71 : 131-139.
 26. MORRIS RK, LOBBAN F, JONES S et al. Pragmatic randomised controlled trial of group psychoeducation versus group support in the maintenance of bipolar disorder. *BMC Psychiatry*, 2011, 11 : 114.
 27. OLIE JP, LEVY E. Manic episodes : the direct cost of a three month period following hospitalisation. *Eur Psychiatry*, 2002, 17 : 278-286.
 28. PERLICK D, CLARKIN JF, SIREY J et al. Burden experienced by care givers of persons with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry*, 1999, 175 : 56-62.
 29. PINI S, DE QUEIROZ V, PAGNIN D et al. Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2005, 15 : 425-434.
 30. RASCATI KL, RICHARDS KM, OTT CA et al. Adherence, persistence of use, and costs associated with second generation antipsychotics for bipolar disorder. *Psychiatr Serv*, 2011, 62 : 1032-1040.
 31. REIFMAN A, WYATT RJ. Lithium : a brake in the rising cost of mental illness. *Arch Gen Psychiatry*, 1980, 37 : 385-388.
 32. SABATE E. Adherence to long-term therapies : evidence for action. Geneva, WHO, 2003.
 33. SANSONE RA, SANSONE LD. Managing bipolar disorder in the primary care setting : a perspective for mental health professionals. *Innov Clin Neurosci*, 2011, 8 : 10-13.
 34. SHIPPEE ND, SHAH ND, WILLIAMS MD et al. Differences in demographic composition and in work, social, and functional limitations among the populations with unipolar depression and bipolar disorder : results from a nationally representative sample. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2011, 9 : 1-9.
 35. SPORTICHE S, NIETO I, LEPINE JP. Les données épidémiologiques et médico économiques. *Concours Méd*, 2011, 133 : 520-522.
 36. STANG PE, FRANK C, KALSEKAR A et al. The clinical history and costs associated with delayed diagnosis of bipolar disorder manager. *Med Gen Med*, 2006, 8 : 18.
 37. STENSLAND M, WATSON PR, GRAZIER KL. An examination of costs, charges, and payments for inpatient psychiatric treatment in community hospitals. *Psychiatric Serv*, 2012, 63 : 666-671.
 38. STENSLAND MD, SCHULTZ JF, FRYTAK JR. Depression diagnoses following the identification of bipolar disorder : costly incongruent diagnoses. *BMC Psychiatry*, 2010, 10 : 39-47.
 39. TANG CH, HSIEH MH, HUNG ST et al. One year post hospital medical costs and relapse rates of bipolar disorder patients in Taiwan : a population based study. *Bipolar Disord*, 2010, 12 : 859-865.
 40. VAN DER VOORT TYG, VAN MEIJEL B, GOOSSENS PJJ et al. Collaborative care for patients with bipolar disorder : a randomised controlled trial. *BMC Psychiatry*, 2011, 11 : 133.
 41. VIETA E, MONTGOMERY S, SULAIMAN AH et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess prevention of mood episodes with risperidone long-acting injectable in patients with bipolar I disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2012, 22 : 825-835.
 42. WANG PS, SIMON GE, AVORN J et al. Telephone screening, outreach, and care management for depressed workers and impact on clinical and work productivity outcomes : a randomized controlled trial. *JAMA*, 2007, 298 : 1401-1411.
 43. WEBBER M, HUXLEY P. Social exclusion and risk of emergency compulsory admission. A case control study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2004, 39 : 1000-1009.
 44. WILLIAMS MD, SHAH ND, WAGIE AE et al. Direct costs of bipolar disorder versus other chronic conditions : an employer based health plan analysis. *Psychiatr Serv*, 2011, 62 : 1073-1078.
 45. WYATT RJ, HENTER I. An economic evaluation of manic depressive illness 1991. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 1995, 30 : 196-205.
 46. YOUNG AH, RIGNEY U, SHAW S et al. Annual cost of managing bipolar disorder in the UK health system. *J Affect Disord*, 2011, 133 : 450-456.
 47. ZELICOURT M. Frequency of hospitalizations and inpatient care costs of manic episodes in patients with bipolar I disorder in France. *Pharmacoeconomics*, 2003, 21 : 1081-1090.

CO-MORBIDITÉ PSYCHIATRIQUE

.....

ANXIÉTÉ, TROUBLES ANXIEUX ET TROUBLES BIPOLAIRES

.....

F. Slama, B. Etain, A. Desage et A. Leduc

Les études montrent que la très grande majorité des patients bipolaires présentent des maladies associées, somatiques ou psychiatriques, qui rendent d'autant plus complexe leur prise en charge. Ainsi, les patients bipolaires souffrent fréquemment d'obésité, de diabète, de migraines, ou encore d'affections cardiovasculaires. Concernant les pathologies psychiatriques, plus de 90 p. 100 des patients bipolaires présentent au moins un autre trouble psychiatrique au cours de leur vie [22]. Ils présentent plus fréquemment que la population générale un abus ou une dépendance à l'alcool ou à d'autres substances, des troubles des conduites alimentaires, ou encore des troubles de la personnalité. Et s'il est une observation récurrente et consensuelle, elle concerne l'importance des phénomènes anxieux chez ces patients.

En raison de divers facteurs tels que le climat familial et les événements de vie dans l'enfance, les patients bipolaires rapportent souvent des manifestations anxieuses très anciennes, qui peuvent précéder les premiers épisodes thymiques. L'anxiété tend à se majorer au cours du temps en raison d'une prise en charge tardive et de l'ampleur des conséquences socio-affectives du trouble bipolaire, qui représentent des facteurs de développement et de maintien de l'anxiété.

La symptomatologie anxieuse peut toucher le patient bipolaire à bien des étapes du cours évolutif de sa maladie et elle peut se manifester de manière très polymorphe (conjonction d'anxiété « trait » et d'anxiété « état »). Ces phénomènes soulèvent d'ailleurs bien des questions sur le plan clinique, étiopathogénique et thérapeutique. Pour certains, ces symptômes anxieux ne sont que l'expression sémiologique habituelle d'un épisode dépressif majeur, d'un accès maniaque ou d'un état mixte. Il est déconseillé de les prendre en charge séparément : pour traiter l'anxiété,

il suffit de traiter le trouble bipolaire. Pour d'autres, ces phénomènes anxieux sont d'authentiques co-morbidités, qu'il convient de traiter spécifiquement. Si tel est le cas, se pose alors la question complexe de la prise en charge thérapeutique. Nos observations nous apprennent qu'équilibrer parfaitement la thymie d'un patient atteint de trouble bipolaire ne suffit parfois pas à enrayer la symptomatologie anxieuse associée, et qu'inversement ne considérer que la co-morbidité anxieuse au mépris de son articulation avec le trouble bipolaire risque de conduire aux mêmes écueils.

Ainsi, seule une connaissance précise des phénomènes anxieux chez le patient atteint de trouble bipolaire permettra de proposer la conduite thérapeutique (pharmacologique ou non) efficace.

TROUBLE ANXIEUX CO-MORBIDE D'UN TROUBLE BIPOLAIRE

Généralités

Si de nombreuses études avaient déjà révélé la forte prévalence de la co-morbidité entre troubles anxieux et troubles dépressifs, l'étude de la relation entre troubles anxieux et troubles bipolaires est en revanche plus récente. Ainsi, de nombreux travaux sont d'abord venus documenter la prévalence de cette co-morbidité, mais en se concentrant, pour la plupart, sur un trouble anxieux en particulier. Peu de travaux se sont intéressés à quantifier cette prévalence sur la vie entière au sein de vastes échantillons (Tableau 35-I).

Une étude nord-américaine, du réseau collaboratif de la Stanley Foundation, a montré, à partir de

TABLEAU 35-I. – Principales études sur la co-morbidité troubles bipolaires-troubles anxieux⁽¹⁾.

Études	Population	Taille de l'échantillon	Résultats
Savino et al., 1993	Patients avec TP	108	Co-morbidité avec TB : 13,5 p. 100 (2,1 p. 100 TB I, 5 p. 100 TB II et 6,4 p. 100 cyclothymie)
Young et al., 1993	Patients avec TB I et II	81	32 p. 100 présente critères de TP et/ou TAG
Bowen et al., 1994	Patients avec TP	108	23,1 p. 100 de co-morbidité avec TB
Kessler et al., 1994	<i>National comorbidity survey</i> (NCS) : sous-groupe de TB I	130	33,1 p. 100 de co-morbidité avec TP et 47,2 p. 100 avec PS
Chen et Dilsaver, 1995 [1, 2]	<i>Epidemiologic catchment area</i> (ECA) : sous-groupe TB	168	20,8 p. 100 de co-morbidité avec TP, 21,0 p. 100 avec TOC
Keck et al., 1995	Patients avec TB	71	10 p. 100 de co-morbidité avec TOC, 17 p. 100 avec PTSD, 16 p. 100 un trouble anxieux, quel qu'il soit
Krüger et al., 1995 [13]	Patients avec TB	37	35 p. 100 de co-morbidité avec TOC
Lensi et al., 1996	Patients avec TOC	263	1,5 p. 100 de TB I ; 13,0 p. 100 souffrait d'hypomanie (pour la plupart après traitement antidépresseur)
Dilsaver et al., 1997	Patients avec TB	129	62,3 p. 100 de TP co-morbide de la dépression bipolaire, 2,3 p. 100 avec la manie
Perugi et al., 1997 [28]	Patients avec TOC	315	15,7 p. 100 de TB (2 p. 100 TB I, 13,6 p. 100 TB II)
Pini et al., 1997 [29]	Patients avec dépression bipolaire	24	36,8 p. 100 de TP, 21,1 p. 100 de TOC et 31,6 p. 100 de TAG, pas de PS
Szadoczky et al., 1998	<i>Hungarian national epidemiologic survey</i> , sous-groupe de TB	149	10,6 p. 100 de TP, 3,2 p. 100 de TOC, 7,8 p. 100 de PS, 12,9 p. 100 de phobies spécifiques, 14,4 p. 100 de TAG
McElroy et al., 2001 [20]	Patients avec TB I et II	288	42 p. 100 de troubles anxieux (20 p. 100 de TP avec agoraphobie, 16 p. 100 de PS, 10 p. 100 de phobie spécifique, 3 p. 100 de TAG, 7 p. 100 de PTSD et 9 p. 100 de TOC)
Henry et al., 2003 [8]	Patients avec TB I et II	318	24 p. 100 de troubles anxieux (16 p. 100 de TP avec agoraphobie, 11 p. 100 de troubles phobiques et 3 p. 100 de TOC)
Simon et al., 2004 [32]	Patients avec TB I et II	475	51,2 p. 100 de troubles anxieux (17,3 p. 100 de TP avec agoraphobie, 22 p. 100 de PS, 10 p. 100 de phobie spécifique, 18,4 p. 100 de TAG, 17,2 p. 100 de PTSD et 9,9 p. 100 de TOC)
Otto et al, 2006 [25]	Patients avec TB I et II	1 000	31,9 p. 100 de troubles anxieux (8,5 p. 100 de TP avec agoraphobie, 13,3 p. 100 de PS, 10 p. 100 de phobie spécifique, 13,3 p. 100 de TAG, 4,8 p. 100 de PTSD et 6,8 p. 100 de TOC)

(1) Adapté et actualisé d'après F. Goodwin et K. Jamison, 2007 [7].
PS : phobie sociale ; PTSD : état de stress post-traumatique ; TAG :

trouble anxieux généralisé ; TB : trouble bipolaire ; TOC : trouble obsessionnel-compulsif ; TP : trouble panique.

l'observation des co-morbidités psychiatriques de 288 patients bipolaires suivis en ambulatoire (bipolaires I et II), que 42 p. 100 d'entre eux avaient présenté un diagnostic caractérisé de trouble anxieux sur la vie entière (20 p. 100 de troubles paniques, 16 p. 100 de phobies sociales, 10 p. 100 de phobies

spécifiques, 9 p. 100 de troubles obsessionnels compulsifs et 7 p. 100 d'états de stress post-traumatique) [20].

Dans une étude rétrospective, notre équipe a montré, au sein d'une population de 318 patients bipolaires (bipolaires I pour 75 p. 100 d'entre eux), que

24 p. 100 présentent une co-morbidité vie entière avec un trouble anxieux ; 16 p. 100 de trouble panique, 11 p. 100 de troubles phobiques (agoraphobie sans trouble panique, phobie sociale et phobie spécifique) et 3 p. 100 de troubles obsessionnels-compulsifs [8]. La présence d'un trouble anxieux n'était pas corrélée à la sévérité du trouble bipolaire (mesurée par le nombre d'hospitalisations, la présence de caractéristiques psychotiques, de conduites suicidaires ainsi que de co-morbidités addictives). Un trouble panique était significativement retrouvé plus fréquemment chez les patients ayant débuté leur maladie bipolaire à un âge précoce. Enfin, alors que le lithium était d'efficacité équivalente dans les deux groupes, le groupe des patients bipolaires avec trouble anxieux co-morbide répondait significativement moins bien aux anti-convulsivants que le groupe des patients bipolaires indemnes de trouble anxieux.

Une étude longitudinale a permis d'observer 135 patients bipolaires de type I et 71 patients bipolaires de type II sur une période de 20 ans [12]. Ces derniers présentaient significativement plus de troubles anxieux sur la vie entière que les patients bipolaires de type I (et plus particulièrement des troubles phobiques). Une étude plus récente est venue néanmoins contredire ce résultat en avançant que les patients bipolaires I et II ne différaient pas en terme de fréquence des co-morbidités anxieuses [17]. Cependant, la présence de co-morbidités anxieuses était fortement liée à l'état thymique lors de l'évaluation (prévalences les plus basses au cours des manies et hypomanies).

Une étude de grande envergure (475 patients bipolaires de type I ou II) a rapporté que la présence d'un trouble anxieux affectait plus de la moitié des patients [32]. Elle était significativement associée à un âge précoce d'apparition du trouble bipolaire, une qualité de rémission moindre avec moins de périodes de normothymie, une moins bonne qualité de vie, un moins bon niveau global de fonctionnement ainsi qu'une propension à plus de tentatives de suicide. Il a également été montré que l'action délétère des troubles anxieux sur le cours évolutif du trouble bipolaire s'exerçait indépendamment de la présence de troubles addictifs, eux-mêmes très fréquemment associés.

Plus récemment, dans le cadre du programme américain STEP-BD (*systematic treatment enhancement program for bipolar disorder*), une étude prospective (1 000 patients bipolaires de types I et II, en ambulatoire, suivis longitudinalement sur 12 mois), rapporte qu'un trouble anxieux (présents pour 31,9 p. 100 des patients dont 13,3 p. 100 de phobies sociales,

13,3 p. 100 de troubles anxieté généralisée, 8,5 p. 100 de troubles paniques, 4,8 p. 100 de troubles obsessionnels compulsifs et 4,1 p. 100 d'état de stress post-traumatiques) est significativement plus associé à un retard à la rémission après une récurrence dépressive, à des décompensations thymiques plus précoces ainsi qu'à une altération de la qualité de vie et du fonctionnement [25]. L'impact péjoratif du trouble anxieux était d'autant plus important que les co-morbidités anxieuses sont multiples.

Les études les plus récentes confirment ces résultats, soulignant notamment l'impact néfaste de la co-morbidité anxieuse sur l'efficacité du traitement et l'évolution de la maladie [3, 23] et l'augmentation du risque suicidaire. Selon les données de la littérature, la co-morbidité anxieuse double le risque de passage à l'acte suicidaire [33], et ce risque serait d'autant plus élevé dans les cas de phobie sociale [26] et des troubles obsessionnels compulsifs [13].

Trouble panique

Le trouble panique représente la co-morbidité anxieuse la plus fréquente dans les troubles bipolaires [20], ainsi que la plus étudiée. L'enquête ECA (*epidemiologic catchment area*) rapportait déjà en 1995 que 20,8 p. 100 des patients bipolaires présentaient un diagnostic de trouble panique sur la vie entière. Comparativement, cette prévalence était de 10 p. 100 chez les patients souffrant de trouble dépressif récurrent et de 0,8 p. 100 chez les contrôles [2]. Parallèlement, les patients souffrant de trouble panique souffrent significativement plus fréquemment de troubles bipolaires, ce qui suggère de possibles liens entre ces deux pathologies. Quant à l'impact d'un trouble sur l'autre, il a été montré que la présence de symptômes du « spectre » panique sur la vie entière chez des patients bipolaires de type I était significativement corrélée à des dépressions plus nombreuses et plus intenses, une idéation suicidaire plus marquée ainsi qu'un retard pour atteindre la rémission sous traitement antidépresseur [5]. De la même manière, la présence d'un trouble bipolaire est associée à un âge plus précoce d'apparition du trouble panique et à une expression symptomatique plus sévère de celui-ci [6]. Enfin, il existerait une recrudescence des attaques de panique lors des phases hypomaniaques et le trouble panique peut apparaître lors de ces décompensations dans une proportion non négligeable (28,6 p. 100) [27]. Certains auteurs pensent que le trouble panique et la manie dysphorique s'intégreraient dans le même spectre [27]. Dans deux tiers des cas environ, le

trouble panique précède le trouble bipolaire, quand il lui succède pour le dernier tiers.

Phobie sociale

Alors qu'en 1994, la *national comorbidity survey* rapportait que près de la moitié des patients atteints de troubles bipolaires souffraient ou avaient souffert de phobie sociale (contre une prévalence vie entière de la phobie sociale de 13,3 p. 100 en population générale), les observations issues du Stanley Foundation Bipolar Network proposent de revoir ce taux à la baisse, soit une prévalence vie entière de 16 p. 100 [20]. Contrairement au trouble panique, l'apparition de la phobie sociale a souvent précédé celle du trouble bipolaire et les symptômes d'anxiété et d'inhibition sociales tendent à disparaître complètement lors d'une décompensation hypomaniaque, pour laisser bien souvent la place à une augmentation de la communicabilité, voire à une certaine désinhibition [27].

Trouble obsessionnel-compulsif

L'enquête ECA rapporte une prévalence sur la vie entière de 21 p. 100 chez les patients bipolaires, contre 12,2 p. 100 chez les patient dépressifs récurrent et 2,5 p. 100 en population générale [1]. Les patients bipolaires présentant plus d'épisodes de manie dysphorique seraient plus enclins à souffrir de trouble obsessionnel-compulsif comparativement aux patients présentant plutôt des épisodes maniaques de type euphorique [21]. La présence d'un trouble obsessionnel-compulsif chez le patient bipolaire serait corrélée à un risque accru de conduites suicidaires, avec notamment une mortalité suicidaire plus importante [13]. Comme pour le trouble panique, le trouble obsessionnel-compulsif ne s'amende pas lors de décompensations maniaques ou hypomaniaques [27]. Il serait alors plus teinté d'obsessions à connotation sexuelle et les rituels de vérification seraient moins importants. Il est également rapporté que les patients présentant un trouble obsessionnel-compulsif lors des phases maniaques ou hypomaniaques présenteraient des récurrences dépressives plus nombreuses [28].

État de stress post-traumatique

M. Otto et al. ont été les premiers à entreprendre une méta-analyse des études traitant de ce phénomène considéré comme moins prévalent que les

autres troubles anxieux [24]. Cette méta-analyse, qui reprend les résultats de 7 études (1 214 patients bipolaires au total), retrouve une prévalence en vie entière de l'état de stress post-traumatique de 16 p. 100, ce qui représente environ le double de ce qui est observé en population générale. Certains auteurs se sont interrogés sur la nature d'une telle co-morbidité. En effet, certaines caractéristiques du trouble bipolaire mettent le patient en position de vulnérabilité par rapport au risque de développer ou d'exacerber un état de stress post-traumatique : une humeur dépressive au moment d'un stress peut réduire les facultés de résilience ; une humeur exaltée peut conduire à des prises de risque pouvant entraîner, par exemple, accidents de la route ou agressions. Enfin, comme pour les autres troubles anxieux, la présence d'une co-morbidité avec un état de stress post-traumatique accroît la morbi-mortalité du trouble bipolaire (altération du fonctionnement et de la qualité de vie, mortalité suicidaire accrue, rémissions moins longues, co-morbidités addictives plus fréquentes) [32]. La présence d'un tel trouble anxieux affecte également la qualité du sommeil (insomnie, cauchemars), et l'on connaît la plus grande vulnérabilité des patients bipolaires quand leur sommeil vient à être perturbé.

Trouble anxiété généralisée

L'épidémiologie de la co-morbidité trouble anxiété généralisée et trouble bipolaire est peut-être celle qui apporte les résultats les moins robustes. Les chiffres de prévalence, selon les études, oscillent entre 3 p. 100 (bipolaires I et II) et 31,6 p. 100 (bipolaires en phase dépressive) [20,29]. De plus, distinguer le trouble anxiété généralisée caractérisé de symptômes anxieux états et traits (fréquents et fluctuants chez le patient bipolaire à n'importe quel stade de sa maladie) demeure très délicat.

Hypothèses étiopathogéniques

Certains auteurs ont suggéré que l'hétérogénéité génétique du trouble bipolaire expliquerait la co-morbidité avec les troubles anxieux. En effet, il a été rapporté, au sein de certaines familles, qu'un trouble anxieux pouvait coexister, plus volontiers que ne le voudrait le hasard, avec le trouble bipolaire suggérant ainsi un probable mécanisme génétique partagé entre les deux troubles.

Une étude a rapporté qu'au sein d'apparentés de premier degré de patients bipolaires, 17 p. 100

souffrait de trouble panique quand un trouble de l'humeur était également présent (trouble bipolaire ou trouble dépressif récurrent) contre 3 p. 100 quand il ne l'était pas [15]. La même équipe a pu démontrer que la forte prévalence familiale de trouble panique était associée à un risque accru de cycles rapides [16]. Une étude plus récente a rapporté enfin qu'au sein d'une population constituée de 109 patients bipolaires et de 226 membres de leurs fratries, le diagnostic de trouble panique était significativement plus porté chez les patients (32 p. 100) que chez leurs apparentés (3 p. 100) [4].

Par ailleurs, certains auteurs ont pu observer que le trouble obsessionnel-compulsif épousait dans certains cas la même cyclicité que le trouble bipolaire, ce qui les a autorisés à penser que ces deux troubles seraient en fait issus de la variabilité de l'expression d'un trouble unique [34].

Le mécanisme étiopathogénique pouvant sous-tendre cette co-morbidité n'est néanmoins toujours pas élucidé : il impliquerait une altération de la transmission sérotoninergique, une hyperactivité noradrénergique (baisse du nombre des récepteurs α_2 -adrénergiques) et possiblement une dysrégulation du système GABAergique. Il convient toutefois d'être prudent sur ces conjectures qui frôlent parfois l'extrapolation.

L'ANXIÉTÉ : EXPRESSION SUB-SYNDROMIQUE FRÉQUENTE DE CERTAINES FORMES DE TROUBLES BIPOLAIRES

Des études cliniques ont rapporté une forte prévalence de symptômes anxieux chez les patients souffrant de trouble bipolaire, lors d'accès thymiques, mais aussi lors des périodes intercritiques, sans que les critères de trouble anxieux caractérisé ne soient remplis.

Si l'on a identifié des traits de personnalité et de tempérament plus fréquents chez le patient bipolaire que chez le sujet sain (neuroticisme, extraversion...), peu de travaux se sont penchés sur l'évaluation dimensionnelle de l'anxiété, qu'elle soit passagère (anxiété « état ») ou durable (anxiété « trait »). Cette anxiété sub-syndromique peut néanmoins avoir des conséquences fonctionnelles et pronostiques importantes qu'il convient d'évaluer.

L'emploi de la TEMPS-A, autoquestionnaire d'évaluation dimensionnelle de variations tempéramentales, nous apprend que les patients bipolaires et leurs apparentés de premier degré présentent plus fréquemment que les sujets contrôles, une propension à l'anxiété. En raison de cette anxiété, la qualité de vie de ces apparentés, pourtant « cliniquement indemnes », s'en trouverait altérée [35]. Cette anxiété « trait » (ou tempérament anxieux) serait un endophénotype de choix pour les études génétiques à venir.

S'il est habituel de caractériser les émotions fluctuantes du patient bipolaire en fonction de leur tonalité (tristesse/euphorie), se pencher sur la tonalité plaisante/déplaisante ou sur l'intensité du ressenti émotionnel n'est pas dénué d'intérêt [18]. On a remarqué que les patients bipolaires rapportaient spontanément des réactions émotionnelles excessives, même en dehors de toute décompensation thymique. Il a également été démontré que les patients bipolaires en période de normothymie présentaient au quotidien une plus grande variabilité des affects leur conférant ainsi une plus grande instabilité émotionnelle. Par conséquent, ces patients peuvent présenter une vulnérabilité accrue aux stress mineurs de la vie quotidienne [19]. Notre équipe a développé et validé un outil d'évaluation dimensionnelle de l'hyperréactivité émotionnelle, la MATHyS (*multidimensional assessment of thymic states*), qui a montré son intérêt dans le démantèlement de l'hétérogénéité phénotypique du trouble bipolaire [10]. Par exemple, il nous a permis de distinguer l'existence de deux sous-types de dépression bipolaire, l'une qualifiée d'hyporéactive (prépondérance de l'inhibition), l'autre qualifiée d'hyperréactive (prépondérance de l'hyperréactivité émotionnelle) au cours de laquelle la symptomatologie anxieuse est au premier plan [9].

Ces deux exemples d'évaluation dimensionnelle de l'anxiété sub-syndromique du patient bipolaire (TEMPS-A pour ce qui est de l'anxiété « trait » et MATHyS pour ce qui concerne l'anxiété « état ») ne sont pas exhaustifs. Le développement de l'approche dimensionnelle devrait ouvrir de nouvelles perspectives tant sur le plan clinique (identification des personnes à risque, intérêt pronostique) que thérapeutique.

APPROCHE THÉRAPEUTIQUE

L'approche thérapeutique des troubles anxieux associés aux troubles bipolaires, qu'elle soit pharmacologique ou psychothérapeutique, est en théorie malaisée.

Sur le plan médicamenteux, la prescription d'antidépresseurs, traitement efficace et reconnu des troubles anxieux [20], est complexe chez un patient bipolaire (risque de virage maniaque, accélération des cycles, mixité). Quelques rares études viennent tantôt encourager, tantôt proscrire de telles prescriptions [20]. Il apparaît néanmoins que les antidépresseurs (les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS] en priorité) gardent leur place dans le traitement des troubles anxieux co-morbides sous réserve que leur prescription soit évaluée au cas par cas, sous couverture thymorégulatrice et assortie d'une surveillance rapprochée. En cas de trouble panique, l'utilisation de l'alprazolam, du bromazépam ou du clonazépam est désormais bien documentée ; ceux-ci peuvent être employés prudemment chez le patient bipolaire en phase hypomaniaque ou maniaque. Ils ont de surcroît un effet bénéfique sur les perturbations du sommeil. Il convient de les prescrire de manière ponctuelle, comme recommandé par la Haute Autorité de Santé. La prégabaline, enfin, offrirait peut-être un rapport bénéfice/risque intéressant en cas de trouble anxieux généralisé co-morbide.

Un seul point de consensus existe : la stabilisation de l'humeur doit rester un préalable et une priorité ; on connaît en effet l'impact péjoratif d'un trouble sur l'autre. Mais que savons-nous de l'effet anxiolytique direct des principaux stabilisateurs de l'humeur ? Le lithium, molécule la plus étudiée dans les troubles bipolaires, n'a malheureusement fait l'objet à ce jour d'aucun essai thérapeutique contrôlé dans les troubles anxieux. Quelques études (essentiellement en ouvert) ont suggéré une efficacité du valproate dans le traitement des troubles anxieux associés, mais ces données mériteraient d'être confirmées. La gabapentine, pour sa part, serait d'un usage prometteur dans la phobie sociale co-morbide d'un trouble bipolaire. Les antipsychotiques atypiques, largement utilisés chez les patients bipolaires, auraient très certainement des vertus anxiolytiques chez ces derniers [11], ce qui pourrait les faire préférer aux anticonvulsivants dans ces indications.

Pour l'état de stress post-traumatique, de nombreuses études contrôlées ont pu montrer l'efficacité des antipsychotiques atypiques dans le traitement de ce trouble anxieux non co-morbide d'un trouble bipolaire et résistant aux antidépresseurs [7]. Parallèlement, on a rapporté que la lamotrigine serait également efficace chez des patients souffrant d'état de stress post-traumatique non co-morbide d'un trouble bipolaire.

Peut-être ces résultats pourront-ils guider le prescripteur dans l'attente d'études contrôlées. En effet,

il demeure encore aujourd'hui difficile de préconiser une stratégie pharmacologique plutôt qu'une autre.

Les interventions psychothérapeutiques, quant à elles, qui trouvent leur place dans l'arsenal thérapeutique (en première ou en deuxième intention) chez le patient anxieux sans co-morbidité psychiatrique, ne doivent pas voir leur indication se poser par défaut chez les patients bipolaires. Il semble important d'évaluer au cas par cas la possibilité de mettre en place une psychothérapie qui pourra être efficace. À l'heure actuelle, nous ne disposons que de peu d'études traitant de la prise en charge psychothérapeutique des co-morbidités anxieuses chez les patients bipolaires. Certains auteurs ont néanmoins mis en avant une efficacité des techniques comportementales et cognitives et notamment des techniques de relaxation et d'exposition [31]. Il faudra cependant éviter l'écueil consistant à proposer une prise en charge psychothérapeutique de manière exclusive alors que l'antidépresseur aurait été tout indiqué. Il convient d'évaluer la nécessité d'adjoindre ou non un traitement pharmacologique.

Comme l'a souligné R. Post, il demeure difficile de préconiser préférentiellement une option thérapeutique de première intention chez tel ou tel patient bipolaire. Pour les traitements de deuxième ou de troisième intention, il s'agit d'une tâche presque impossible [30]. Les essais thérapeutiques ne tiennent que peu compte des différentes phases de la maladie bipolaire (traitement lors de l'initiation, de la phase d'entretien, de la phase préventive), des différentes co-morbidités, des éventuels dysfonctionnements cognitifs ou encore des résistances thérapeutiques. Les essais randomisés versus placebo en double aveugle, qui sont pourtant légions, ne peuvent pas appréhender une telle complexité. R. Post souligne enfin que l'heure doit désormais être à la « médecine personnalisée ». Et comme le préconisent M. Leboyer et D. Kupfer, le trouble bipolaire doit être appréhendé comme un trouble chronique, progressif et multifactoriel dont l'étude ne doit plus se cantonner aux seules récurrences thymiques [14]. La co-morbidité anxieuse fait partie des dimensions à rechercher de manière systématique. L'analyse du trouble bipolaire doit désormais s'étendre à l'étude systématisée, répétée et dimensionnelle des périodes intercritiques, à l'observation des nombreuses co-morbidités psychiatriques et somatiques, à l'étude de marqueurs biologiques de vulnérabilité. Ces moyens permettront de proposer à chaque patient des interventions médicales, pharmacologiques et psychosociales plus ciblées.

CONCLUSION

L'anxiété touche la grande majorité des patients bipolaires, à un moment ou un autre du cours évolutif de leur maladie. Elle prend tantôt l'aspect d'un authentique trouble anxieux caractérisé (voire de plusieurs), tantôt un aspect sub-syndromique qui peut tout autant venir grever le pronostic fonctionnel du patient bipolaire si elle n'est pas correctement appréciée et traitée. Si la prise en charge thérapeutique des troubles anxieux continue de faire appel aux antidépresseurs, aux stabilisateurs de l'humeur et aux interventions psychothérapeutiques, dans une articulation qu'il faut définir au cas par cas, celle de l'anxiété sub-syndromique doit s'appuyer sur une évaluation préalable systématique et répétée, en phase aiguë comme en période de normothymie. Dans ce contexte, et comme le rappelle R. Post en évoquant le « mythe » de l'*evidence-based medicine* appliquée aux troubles bipolaires, seule une approche médicale personnalisée peut permettre de comprendre et de mieux soulager ces patients [30].

RÉFÉRENCES

1. CHEN YW, DILSAVER SC. Comorbidity for obsessive-compulsive disorder in bipolar and unipolar disorders. *Psychiatry Res*, 1995, 59 : 57-64.
2. CHEN YW, DILSAVER SC. Comorbidity of panic disorder in bipolar illness : evidence from the epidemiologic catchment area survey. *Am J Psychiatry*, 1995, 152 : 280-282.
3. CORVELL W, SOLOMON DA, FIEDOROWICZ JG et al. Anxiety and outcome in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 2009, 166 : 1238-1243.
4. DOUGHTY CJ, WELLS JE, JOYCE PR et al. Bipolar-panic disorder comorbidity within bipolar disorder families : a study of siblings. *Bipolar Disord*, 2004, 6 : 245-252.
5. FRANK E, CYRANOWSKI JM, RUCCI P et al. Clinical significance of lifetime panic spectrum symptoms in the treatment of patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2002, 59 : 905-911.
6. GOODWIN RD, HOVEN CW. Bipolar-panic comorbidity in the general population : prevalence and associated morbidity. *J Affect Disord*, 2002, 70 : 27-33.
7. GOODWIN F, JAMISON K. Manic-depressive illness. 2nd edition. New York, Oxford University Press, 2007.
8. HENRY C, VAN DEN BULKE D, BELLIVIER F et al. Anxiety disorders in 318 bipolar patients : prevalence and impact on illness severity and response to mood stabilizer. *J Clin Psychiatry*, 2003, 64 : 331-335.
9. HENRY C, M'BAILARA K, POINSOT R et al. Evidence for two types of bipolar depression using a dimensional approach. *Psychother Psychosom*, 2007, 76 : 325-331.
10. HENRY C, M'BAILARA K, MATHIEU F et al. Construction and validation of a dimensional scale exploring mood disorders : MATHyS (multidimensional assessment of thymic states). *BMC Psychiatry*, 2008, 8 : 82.
11. HIRSCHFELD RM, WEISLER RH, RAINES SR, MACFADDEN W. Quetiapine in the treatment of anxiety in patients with bipolar I or II depression : a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*, 2006, 67 : 355-362.
12. JUDD LL, AKISKAL HS, SCHEFFLER PJ et al. The comparative clinical phenotype and long term longitudinal episode course of bipolar I and II : a clinical spectrum or distinct disorders ? *J Affect Disord*, 2003, 73 : 19-32.
13. KRUGER S, BRAUNIG P, COOKE RG. Comorbidity of obsessive-compulsive disorder in recovered inpatients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2000, 2 : 71-74.
14. LEBoyer M, KUPFER DJ. Bipolar disorder : new perspectives in health care and prevention. *J Clin Psychiatry*, 71 : 1689-1695.
15. MACKINNON DF, ZANDI PP, COOPER J et al. Comorbid bipolar disorder and panic disorder in families with a high prevalence of bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 2002, 159 : 30-35.
16. MACKINNON DF, ZANDI PP, GERSHON ES et al. Association of rapid mood switching with panic disorder and familial panic risk in familial bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2003, 160 : 1696-1698.
17. MANTERE O, MELARTIN TK, SUOMINEN K et al. Differences in axis I and II comorbidity between bipolar I and II disorders and major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 2006, 67 : 584-593.
18. M'BAILARA K, CHEVRIER F, DUTERTRE T et al. [Emotional reactivity in euthymic bipolar patients.] *Encéphale*, 2009, 35 : 484-490.
19. M'BAILARA K, DEMOTES-MAINARD J, SWENDSEN J et al. Emotional hyper-reactivity in normothymic bipolar patients. *Bipolar Disord*, 2009, 11 : 63-69.
20. McELROY SL, ALTSHULER LL, SUPPES T et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 2001, 158 : 420-426.
21. McELROY SL, STRAKOWSKI SM, KECK PE et al. Differences and similarities in mixed and pure mania. *Compr Psychiatry*, 1995, 36 : 187-194.
22. MERIKANGAS KR, AKISKAL HS, ANGST J et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatr*, 2007, 64, 543-552.
23. OKAN IBILOGLU A, CAYKOYLU A. The comorbidity of anxiety disorders in bipolar I and bipolar II patients among Turkish population. *J Anxiety Disord*, 2011, 25 : 661-667.
24. OTTO MW, PERLMAN CA, WERNICKE R et al. Posttraumatic stress disorder in patients with bipolar disorder : a review of prevalence, correlates, and treatment strategies. *Bipolar Disord*, 2004, 6 : 470-479.
25. OTTO MW, SIMON NM, WISNIEWSKI SR et al. Prospective 12-month course of bipolar disorder in outpatients with and without comorbid anxiety disorders. *Br J Psychiatry*, 2006, 189 : 20-25.
26. PARMENTIER C, ETAIN B, YON L et al. Clinical and dimensional characteristics of euthymic bipolar patients with or without suicidal behavior. *Eur Psychiatry*, 2012, 27 : 570-578.

27. PERUGI G, AKISKAL HS, TONI C et al. The temporal relationship between anxiety disorders and (hypo)mania : a retrospective examination of 63 panic, social phobic and obsessive-compulsive patients with comorbid bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2001, *67* : 199-206.
28. PERUGI G, TONI C, FRARE F et al. Obsessive-compulsive-bipolar comorbidity : a systematic exploration of clinical features and treatment outcome. *J Clin Psychiatry*, 2002, *63* : 1129-1134.
29. PINI S, CASSANO GB, SIMONINI E et al. Prevalence of anxiety disorders comorbidity in bipolar depression, unipolar depression and dysthymia. *J Affect Disord*, 1997, *42* : 145-153.
30. POST RM. Myth of evidence-based medicine for bipolar disorder. *Expert Rev Neurother*, 2009, *9* : 1271-1273.
31. PROVENCHER MD, HAWKE LD, THIENOT E. Psychotherapies for comorbid anxiety in bipolar spectrum disorders. *J Affect Disord*, 2011, *133* : 371-380.
32. SIMON NM, OTTO MW, WISNIEWSKI SR et al. Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients : data from the first 500 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry*, 2004, *161* : 2222-2229.
33. SIMON NM, ZALTA AK, OTTO MW et al. The association of comorbid anxiety disorders with suicide attempts and suicidal ideation in outpatients with bipolar disorder. *J Psychiatr Res*, 2007, *41* : 255-264.
34. STRAKOWSKI SM, SAX KW, McELROY SL et al. Course of psychiatric and substance abuse syndromes co-occurring with bipolar disorder after a first psychiatric hospitalization. *J Clin Psychiatry*, 1998, *59* : 465-471.
35. VAZQUEZ GH, KAHN C, SCHIAVO CE et al. Bipolar disorders and affective temperaments : a national family study testing the "endophenotype" and "subaffective" theses using the TEMPS-A Buenos Aires. *J Affect Disord*, 2008, *108* : 25-32.

TROUBLES BIPOLAIRES ET CO-MORBIDITÉS ADDICTIVES

.....

E. Blandin et P. Gorwood

La présence d'une addiction co-morbide complique toutes les pathologies psychiatriques, dans leur prise en charge comme dans leur pronostic. Or les troubles bipolaires sont les maladies psychiatriques les plus exposées aux co-morbidités addictives. Certaines addictions sont-elles plus fréquentes, et donc à rechercher de manière particulièrement importante par les cliniciens qui traitent les patients souffrant de trouble bipolaire ? Et quelle explication donner au fait que la co-morbidité addictive est la règle plus que l'exception dans le trouble bipolaire ? Ces deux questions sont l'objet spécifique de ce chapitre.

TROUBLES BIPOLAIRES ET ADDICTIONS

Quelques études majeures réalisées en population générale permettent de préciser la prévalence des troubles addictifs dans le trouble bipolaire. Une enquête nord-américaine nommée *epidemiological catchment area* (ECA) menée par le National Institute of Mental Health (NIMH) incluant 20 291 personnes a retrouvé un abus de substance ou une dépendance de substance de 56,1 p. 100 vie entière chez les patients bipolaires, contre 16,7 p. 100 dans la population générale [18]. Selon une étude nord-américaine plus récente, la *national epidemiologic survey on alcohol and related conditions* (NESARC) [8] incluant 43 000 personnes, les sujets bipolaires sont plus à risque d'addiction par rapport à la population générale, notamment dans sa forme la plus sévère, c'est-à-dire celle remplissant les critères de dépendance. L'alcool, le cannabis, les amphétamines et la cocaïne sont les substances les plus utilisées chez les bipolaires aux États-Unis. On retient ainsi le chiffre de 40 p. 100 de

dépendance chez les sujets bipolaires (Tableau 36-I). Cette étude a contrôlé les facteurs confondants tels que les facteurs sociodémographiques, et distingue les troubles de l'humeur induits ou non par les toxiques. L'étude NESARC limite ainsi son analyse de la co-morbidité des troubles thymiques aux troubles dits « indépendants », ou plus précisément « autonomes ». Les chiffres élevés de co-morbidité addictive ne sont donc pas imputables au fait que les psychostimulants (amphétamines, cocaïne...) donnent des tableaux cliniques qui peuvent faire évoquer un épisode maniaque. Il est d'ailleurs important de noter que, au sein de ces différentes addictions, le trouble bipolaire est sous-diagnostiqué comme l'a montré une étude [1] faisant état d'un taux de 50 p. 100 de diagnostic erroné ou absent.

Tabac

Les patients bipolaires sont 2 à 3 fois plus exposés à une addiction au tabac que la population générale. De plus, les fluctuations thymiques et la co-morbidité à d'autres addictions (telles que la dépendance à l'alcool) rendent l'arrêt et le maintien de l'abstinence plus difficile [9]. Comme de nombreuses addictions, cette co-morbidité va largement participer au fait que les sujets qui souffrent d'un trouble bipolaire ont une diminution de leur espérance de vie de plus de 12 années [12].

Alcool

La prévalence vie entière d'un abus d'alcool ou d'une alcoolodépendance serait 3 à 4 fois supérieure chez les sujets bipolaires par rapport à la population

TABLEAU 36-I. – Co-morbidité addictive sur l'année de sujets avec trouble bipolaire selon l'étude en population générale NESARC [8].

<i>Addiction</i>	<i>Population générale (p. 100)</i>	<i>Trouble bipolaire (p. 100)</i>	<i>Odds-ratio</i>
Un trouble addictif	9,35	27,9	2,98
Un abus	5,28	7,6	1,44
Une dépendance	4,07	20,3	4,99
Addiction à l'alcool	8,46	23,8	2,81
Abus d'alcool	4,65	6,3	1,35
Dépendance à l'alcool	3,81	17,5	4,59
Addiction à une drogue illicite	2,00	12,1	6,05
Abus de drogue illicite	1,37	5,3	3,87
Dépendance à une drogue illicite	0,63	6,8	10,79

générale [11]. Inversement, la prévalence de trouble thymique chez des sujets alcoolo-dépendants est 10 fois supérieure à celle de la population générale. L'étude NESARC montre que le trouble bipolaire constitue la pathologie psychiatrique la plus exposée à la dépendance à l'alcool.

La présence d'une dépendance à l'alcool rend plus compliqué le diagnostic de trouble bipolaire, notamment après passage aux urgences, et participe donc assez franchement au fait qu'il existe un retard moyen de 10 ans entre l'émergence du trouble bipolaire et sa reconnaissance par un clinicien.

Cannabis

La consommation abusive de cannabis est aussi élevée que celle de l'alcool selon une revue de la littérature [13]. Le cannabis, par ses effets sédatifs, hypnotiques, anxiolytiques, thymo-analeptiques et anticonvulsivants, est vu comme la drogue de choix dans le trouble bipolaire. Selon cette revue, 64 p. 100 des patients bipolaires ont déjà consommé du cannabis, contre 34 p. 100 dans la population générale, et 22 p. 100 en consommation régulièrement. Certains auteurs évoquent l'effet protecteur du cannabis contre la toxicité du glutamate et son effet anticonvulsivant, qui pourrait agir comme un stabilisateur de l'humeur [14].

Cocaïne

Les sujets bipolaires sont également plus exposés. Parmi les consommateurs de cocaïne, 30 p. 100 présentent un trouble bipolaire contre 13 p. 100 de trouble dépressif récurrent [14]. Dans une étude

incluant des sujets venus aux urgences (*Charleston area medical center*) et ayant eu une recherche de cocaïne dans le sang, les sujets positifs pour la détection de la cocaïne présentaient dans 15 p. 100 des cas un trouble bipolaire.

Héroïne

Les troubles de l'humeur sont la plus fréquente comorbidité psychiatrique de l'addiction à l'héroïne. Lors d'un programme de traitement substitutif pour des patients hospitalisés, 56 p. 100 des patients souffraient de trouble bipolaire parmi les 90 patients testés [15]. Les propriétés antidysphorique, anxiolytique et anti-agressive des opiacés pourraient représenter les effets recherchés.

Autres addictions

Il est important de noter que d'autres types d'addictions peuvent concerner les patients bipolaires, notamment les addictions comportementales qui peuvent concerner jeu, sexe et nourriture [16]. Par exemple, on trouve un excès franc de *binge eating disorder* (BED) chez les bipolaires [17].

ÉTILOGIE DE LA CO-MORBIDITÉ

Lorsque la co-morbidité addictive est la règle, il est difficile de ne pas penser que les addictions fassent partie du spectre du trouble bipolaire, c'est-à-dire que les addictions ne représentent qu'une facette du trouble

bipolaire. Plusieurs hypothèses ont ainsi été soulevées pour expliquer un tel taux de co-morbidité, proposant l'addiction comme un symptôme du trouble bipolaire, l'addiction comme automédication, le trouble bipolaire comme trouble secondaire de l'addiction, et l'existence de facteurs de risque partagés [5].

L'addiction, un symptôme/conséquence du trouble bipolaire ?

Vingt-cinq pour cent des patients bipolaires augmentent leur consommation d'alcool après un épisode maniaque et 15 p. 100 après un épisode dépressif majeur, il est donc indéniable que l'exposition aux toxiques est en partie liée aux phases thymiques [5]. Par ailleurs, la prise de toxiques psychostimulants peut être mue par une recherche nostalgique de l'état d'euphorie ressenti durant les phases hypomaniaques.

L'addiction comme automédication

Les substances addictives psychostimulantes (de type cocaïne ou amphétamines) créent des effets psychotropes marqués par une élation, une estime de soi accrue, un besoin de sommeil diminué, une désinhibition instinctuelle et sociale, une distractivité... Tous ces symptômes d'intoxication sont communs à l'accès maniaque, pour des raisons qu'il est difficile de rendre purement accidentelles. La recherche nostalgique des symptômes ressentis durant les phases hypomaniaques peut être considérée comme une forme d'automédication.

Malgré les propriétés ressenties comme bénéfiques (anxiolytique et antidysphorique notamment) des opiacés et du cannabis, les patients dépendants aux opiacés ne sont pas demandeurs de traitement de substitution alors que ces derniers pourraient exercer leur fonction antidysphorique [15], l'hypothèse de l'automédication est considérée comme ayant une vraisemblance modeste.

L'addiction provoque le trouble bipolaire

Certaines substances utilisées ont un effet thymoleptique, le trouble bipolaire pouvant apparaître (ou se révéler) au décours d'une consommation de toxiques, qui aurait facilité l'émergence d'un épisode maniaque. Néanmoins, 40 p. 100 des addictions apparaissent après le trouble bipolaire. De plus,

le trouble bipolaire continue à évoluer même lors de période d'abstinence prolongée vis-à-vis des substances. Il est plus raisonnable d'envisager que les addictions puissent faciliter la révélation d'un trouble bipolaire plutôt que l'expliquer, et en tout cas en favoriser la précocité.

Des facteurs de risque communs pour l'addiction et pour le trouble bipolaire

Un même modèle biopsychosocial, ancré autour du stress, est en effet proposé pour ces deux troubles. On retrouve, en accord avec la présence de facteurs de risque partagés, une plus forte prévalence d'antécédents familiaux de dépendance chez les sujets bipolaires, mais la présence d'une co-agrégation familiale n'est pas démontrée si on limite les analyses aux troubles non co-morbides [5].

RETENTISSEMENT DE LA CO-MORBIDITÉ ADDICTIVE

La co-morbidité addictive grève le pronostic du trouble bipolaire. En effet, on observe une moins bonne réponse au traitement thymorégulateur, notamment au lithium lors de ces co-morbidités [15]. La symptomatologie est plus sévère lors des épisodes thymiques, les épisodes sont plus longs et les phases d'euthymie plus courtes [4]. De plus, les cycles sont plus fréquents et plus rapides. Cet embrasement conforte l'hypothèse du *kindling* qui pourrait peut être s'expliquer par l'action des substances addictives sur le système GABAergique [19]. En outre, ces différentes addictions sont souvent associées à des rythmes de vie modifiés, notamment concernant les phases veille-sommeil, ce qui est facteur de déstabilisation des phases d'euthymie [21].

NEUROTRANSMETTEURS POTENTIELLEMENT IMPLIQUÉS

Toutes les substances addictives activent le système dopaminergique entre l'aire tegmentale ventrale et le noyau accumbens [6]. Or la dopamine est également impliquée dans les phases maniaques. En effet, les antagonistes dopaminergiques (antipsychotiques) ont

une activité antimaniaque démontrée, et la relance de la transmission dopaminergique dans la région préfrontale est impliquée dans le traitement de la dépression [3]. La sérotonine pourrait aussi être impliquée, notamment dans l'impulsivité qui est une dimension tempéramentale sous-tendant fréquemment les addictions [2].

L'implication du système GABAergique est mise en évidence lors des phases de sevrage [10], et l'effet protecteur du cannabis sur la toxicité du glutamate [7] a également été évoqué, mais aucun neuromédiateur ne peut expliquer à lui seul la co-morbidité addiction-trouble bipolaire.

ASPECTS THÉRAPEUTIQUES

La double prise en charge du trouble bipolaire et de l'addiction est nécessaire. Traiter le trouble bipolaire s'avère plus difficile en cas de co-morbidité addictive, mais la présence d'une addiction co-morbide, en dehors de requérir des soins spécifiques pour ce trouble, peut influencer sur le choix du thymorégulateur. En effet, le lithium serait moins efficace dans ce cas. Un traitement thymorégulateur par anticonvulsivant serait préférable. Il est important de noter que la carbamazépine accélère le métabolisme des opiacés [15]. L'anticonvulsivant recommandé par l'APA (American Psychiatric Association) est le valproate. Les traitements thymorégulateurs nécessitent néanmoins une surveillance de la fonction hépatique chez les patients alcool-dépendants [14]. Un autre traitement possible est l'aripiprazole, puisqu'il s'agit d'un agoniste dopaminergique partiel, jouant donc sur les circuits de la récompense [20].

CONCLUSION

La co-morbidité addiction-trouble bipolaire reste sous-évaluée et sous-diagnostiquée. Les addictions grèvent le pronostic des troubles bipolaires et orientent vers des stratégies thérapeutiques spécifiques. Ces deux dimensions méritent de retenir l'attention des cliniciens.

RÉFÉRENCES

1. ALBANESE MJ, CLODFELTER RC, JR, PARDO TB, GHAEMI SN. Underdiagnosis of bipolar disorder in men with substance use disorder. *J Psychiatr Pract*, 2006, 12 : 124-127.
2. BEVILACQUA L, DOLY S, KAPRIO J et al. A population-specific HTR2B stop codon predisposes to severe impulsivity. *Nature*, 2010, 468 : 1061-1066.
3. DUNLOP BW, NEMEROFF CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2007, 64 : 327-337.
4. FRYE MA, SALLOOM IM. Bipolar disorder and comorbid alcoholism : prevalence rate and treatment considerations. *Bipolar Disord*, 2006, 8 : 677-85.
5. GORWOOD P, LE STRAT Y, WOHL M. Les addictions comorbides dans le trouble bipolaire. *Encéphale*, 2008, 34 (Suppl. 4) : S138-S142.
6. GORWOOD P, LE STRAT Y, RAMOZ N et al. Genetics of dopamine receptors and drug addiction. *Hum Genet*, 2012, 123 : 803-822.
7. HAMPSON AJ, GRIMALDI M, LOLIC M et al. Neuroprotective antioxidants from marijuana. *Ann NY Acad Sci*, 2000, 899 : 274-282.
8. HASIN DS, STINSON FS, OGBURN E et al. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM IV alcohol abuse and dependence in the United States : results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*, 2007, 64 : 830-842.
9. HEFFNER JL, STRAWN JR, DELBELLO MP et al. The co-occurrence of cigarette smoking and bipolar disorder : phenomenology and treatment considerations. *Bipolar Disord*, 2011, 13 : 439-453.
10. HULIN MW, AMATO RJ, PORTER JR et al. Neurosteroid binding sites on the GABA(A) receptor complex as novel targets for therapeutics to reduce alcohol abuse and dependence. *Adv Pharmacol Sci*, 2011 : 926361.
11. KESSLER RC, CRUM RM, WARNER LA et al. Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 1997, 54 : 313-321.
12. LAURSEN TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr Res*, 2011, 131 : 101-104.
13. LEWEKE FM, KOETHE D. Cannabis and psychiatric disorders : it is not only addiction. *Addict Biol*, 2008, 13 : 264-275.
14. MAREMMANI I, PACINI M, LAMANNA F et al. Mood stabilizers in the treatment of substance use disorders. *CNS spectrum*, 2010, 15 : 95-109.
15. MAREMMANI I, PERUGI G, PACINI M, AKISKAL HS. Toward a unitary perspective on the bipolar spectrum and substance abuse : opiate addiction as a paradigm. *J Affect Disord*, 2006, 93 : 1-12.
16. MCINTYRE RS, MCELROY SL, KONARSKI JZ et al. Substance use disorders and overweight/obesity in bipolar I disorder : preliminary evidence for competing addictions. *J Clin Psychiatry*, 2007, 68 : 1352-1357.
17. PERUGI G, AKISKAL HS. The soft bipolar spectrum redefined: Focus on the cyclothymic, anxious/sensitive, impulse-dyscontrol, and binge-eating connection in bipolar II and related conditions. *Psychiatr Clin North Am*, 2002, 7 : 13-37.

18. REGIER DA, FARMER ME, RAE DS et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*, 1990, 264 : 2511-2518.
19. TSAI ML, SHEN B, LEUNG LS. Seizures induced by GABAB-receptor blockade in early-life induced long-term GABA(B) receptor hypofunction and kindling facilitation. *Epilepsy Res*, 2008, 79 : 187-200.
20. VERGNE DE, ANTON RF. Aripiprazole: a drug with a novel mechanism of action and possible efficacy for alcohol dependence. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2010, 9 : 50-54.
21. WESTRICH L, SPROUSE J. Circadian rhythm dysregulation in bipolar disorder. *Curr Opin Investig Drugs*, 2010, 11 : 779-787.

TROUBLES BIPOLAIRES ET TROUBLES DES CONDUITES ALIMENTAIRES

.....

S. Guillaume et P. Courtet

Les troubles des conduites alimentaires (TCA) représentent un problème majeur de santé publique dans la plupart des pays occidentaux [25]. Il s'agit de troubles multifactoriels. Les TCA sont classés en trois entités : l'anorexie mentale (AM), la boulimie et les troubles du comportement alimentaire non spécifiés (EDNOS), selon les critères diagnostiques du DSM-IV. Le TCA le plus classique est l'anorexie mentale, caractérisée par une peur intense de devenir gros, malgré une maigreur évidente et des comportements extrêmes destinés à perdre du poids qui aboutissent à une restriction alimentaire volontaire. Cela est à l'origine d'un amaigrissement (défini par un indice de masse corporelle [IMC] < 17,5) et donc une dénutrition (dont l'aménorrhée est une conséquence). La boulimie se définit par la récurrence d'épisodes de frénésies alimentaires suivis par des comportements compensatoires, de manière à prévenir la prise de poids tels que des vomissements provoqués. Ici également, l'image et l'estime de soi sont fortement influencées par les formes corporelles et le poids. Le troisième trouble qui sera prochainement individualisé est l'hyperphagie boulimique définie par des crises de boulimie sans comportements compensatoires. Ce trouble également se caractérise par une relation perturbée à la nourriture, au poids et à l'image du corps à l'origine d'une perturbation du fonctionnement relationnel, d'une souffrance psychologique ou d'un retentissement somatique.

La prévalence des TCA en population générale est non négligeable puisqu'elle atteint 1 p. 100 dans le cas de la boulimie, 0,3 p. 100 dans celui de l'AM et de 3 à 4 p. 100 dans l'hyperphagie boulimique [11]. Les troubles débutent pendant l'adolescence et touchent la population féminine dans 90 p. 100 des cas pour l'anorexie et la boulimie [11]. L'hyperphagie

boulimique présente un sex-ratio moins déséquilibré et débute plutôt à l'âge adulte. Au cours du xx^e siècle, l'incidence stable de l'AM s'oppose à l'augmentation progressive de celles de la boulimie et de l'hyperphagie boulimique. L'un des facteurs explicatifs serait l'influence de la mode et de la culture qui s'exercerait en partie par le biais des médias [19].

QUELLES SONT LES PRÉVALENCES CROISÉES ENTRE TROUBLES BIPOLAIRES ET TCA ?

Trois approches peuvent être utilisées pour évaluer la co-occurrence entre les troubles bipolaires et les TCA [16].

La première consiste à évaluer la prévalence des deux troubles en population générale. Quatre études ont plus spécifiquement exploré cette question [16]. Une de ces études ne retrouve pas d'association spécifique entre les deux troubles. Les trois autres retrouvent une association entre troubles bipolaires et troubles alimentaires. Cette association est particulièrement marquée avec des troubles alimentaires infracliniques, notamment avec la présence de crises d'hyperphagie à une fréquence insuffisante pour parler d'hyperphagie boulimique.

Une deuxième approche consiste à rechercher la prévalence des TCA chez des patients souffrant de troubles bipolaires. Pratiquement toutes les études montrent une augmentation de la prévalence des trois sous-types de TCA dans le trouble bipolaire. Ainsi la cohorte des 875 patients bipolaires de la fondation Stanley comporte-t-elle 3,8 p. 100 de patients souffrant d'anorexie, 4,8 p. 100 de patients souffrant

de boulimie et 8,8 p. 100 de patients souffrant d'hyperphagie boulimique [15]. De façon intéressante, les études en population de patients du spectre bipolaire montrent une prévalence encore plus forte des troubles alimentaires. Ainsi une étude retrouve-t-elle 28 p. 100 de troubles alimentaires dans une population de patients présentant une forme sub-syndromale de trouble bipolaire (versus 16 p. 100 en population de bipolaire et 5 p. 100 en population contrôlée) [14].

Une troisième approche consiste à évaluer les troubles bipolaires dans une cohorte de patients souffrant de TCA. Plusieurs études retrouvent une augmentation des troubles bipolaires avec une prévalence moyenne de 7,9 p. 100 chez des patients souffrant de TCA [16]. Il semblerait que le trouble bipolaire soit plus associé à des troubles alimentaires compulsifs type boulimie ou hyperphagie qu'à l'anorexie, mais le nombre, la qualité et la quantité des études ne permettent pas de conclure avec certitude.

QUELLES POURRAIENT ÊTRE LES RAISONS DE CETTE ASSOCIATION ?

Il existe, quelle que soit l'approche, une co-occurrence plus importante que ne le voudrait le hasard entre troubles bipolaires et TCA. Cette convergence des études rend peu probable le fait que cette co-occurrence soit liée à un artefact de mesure.

Une autre possibilité pourrait être une augmentation des stress favorisant l'expression des troubles. Ainsi, il existe fréquemment un épisode dépressif majeur dans l'anorexie, il a été également rapporté que les patients schizophrènes prenant des médicaments à action thymorégulatrice étaient plus susceptibles de développer des crises de boulimie [13]. Une étude italienne retrouve que les troubles bipolaires précèdent l'apparition d'une boulimie ou d'une hyperphagie boulimique. Les auteurs suggèrent que le trouble alimentaire pourrait être secondaire à une gestion des émotions négatives induites par le trouble bipolaire avec de la nourriture ainsi qu'à l'utilisation de médicaments indiqués dans le traitement des troubles bipolaires qui perturberaient les mécanismes de la faim et la satiété.

Une étude suggère également que le trouble bipolaire pourrait précipiter ou induire des hyperphagies boulimiques [21]. Peu d'études sont néanmoins disponibles pour étayer ou inférer cette hypothèse. Cette

approche causale n'est, quoi qu'il en soit, pas suffisante pour expliquer à elle seule l'association.

Une autre possibilité pourrait être des facteurs de vulnérabilité partagés entre ces troubles. Il existe des données d'horizons multiples étayant cette hypothèse. Ainsi des jeunes filles présentant une anorexie ou une boulimie ont-elles plus fréquemment des parents souffrant de troubles bipolaires en comparaison de témoins [7, 12]. Les troubles bipolaires et les TCA partagent certaines caractéristiques cliniques comme une dysrégulation émotionnelle [5, 10], une hyperactivité physique retrouvée dans l'anorexie et dans l'accès maniaque, une dysrégulation des systèmes de l'appétit dans les TCA et dans les épisodes dépressifs (hypophagie dans une dépression classique, hyperphagie dans une dépression atypique), un taux de suicide beaucoup plus important que dans la plupart des autres troubles psychiatriques [8, 20]. TCA et troubles bipolaires partagent également des anomalies neuropsychologiques communes telles que les anomalies de la prise de décision [1, 24]. Enfin, il existe des traits de personnalité prémorbides comme l'impulsivité fréquemment retrouvée dans le trouble bipolaire et certains troubles alimentaires (boulimie, hyperphagie boulimique notamment) [17]. L'ensemble de ces données suggère qu'il puisse exister une vulnérabilité commune aux deux troubles.

La principale limite des études actuelles tient dans l'hétérogénéité phénotypique des troubles étudiés. Ainsi les différents sous-types de TCA sont-ils définis selon des catégories diagnostiques peu valides cliniquement [18] et il est fort possible que des troubles très distincts d'un point de vue physiopathologique partagent une même expression clinique. Par exemple, dans la boulimie ont été décrits trois sous-types [23] : les perfectionnistes, les compulsifs et les impulsifs. Ces trois sous-groupes auraient une physiopathologie et un pronostic différents. Ces différentes entités pourraient entretenir des liens différents avec les troubles bipolaires.

QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES CLINIQUES DE CETTE CO-OCCURRENCE ?

La présence d'un trouble associé aggrave le pronostic du trouble bipolaire : âge de début plus précoce, plus d'épisodes et moins bon fonctionnement intercritique. Les TCA, surtout les formes avec crises de

boulimie, s'aggravent durant les épisodes [3, 15, 16]. L'impact du trouble bipolaire sur les caractéristiques du TCA est plus difficile à évaluer en l'état actuel de la littérature. Cela souligne néanmoins l'importance de dépister de façon systématique un TCA en population de patients souffrant de troubles bipolaires, au besoin grâce à des échelles de dépistage simples et validées [21] et réciproquement de dépister le trouble bipolaire en population de patients consultant pour un TCA. Un autre point majeur à évaluer est le risque suicidaire. Les patients souffrant d'un trouble bipolaire sont à très haut risque de suicide avec un taux moyen de suicide abouti qui est de 15 à 30 fois supérieur à celui de la population générale [8]. Les patientes souffrant d'un TCA sont également à très haut risque suicidaire avec un risque de décès par suicide multiplié par 31 dans l'anorexie et 7,5 dans la boulimie [20]. Ainsi 30 p. 100 des décès dans l'anorexie sont-ils imputables à un suicide [4] par des gestes particulièrement violents et intentionnels [9]. Ce risque est encore augmenté en cas de co-occurrence TCA et troubles bipolaires [3]. Cela impose une évaluation rapprochée et minutieuse du risque suicidaire chez ces patients qui doit déboucher sur une prise en charge spécifique comme la gestion des troubles sous-jacents ou des facteurs de crises, mais aussi sur une démarche active de retrait des moyens létaux. Cette évaluation doit être répétée de façon régulière dans le temps.

PRISE EN CHARGE DE LA CO-OCCURRENCE TROUBLES BIPOLAIRES ET TCA

Le traitement des TCA reste difficile avec peu de moyens thérapeutiques efficaces. À titre d'exemple, dans les recommandations britanniques du NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), il n'existe aucune recommandation de grade A et il n'existe qu'une seule recommandation de grade B dans le traitement de l'anorexie. Les recommandations françaises de la Haute Autorité de santé sur la prise en charge de l'anorexie font le même constat.

Ces difficultés compliquent d'autant les recommandations de prise en charge des patientes présentant un double diagnostic. Une revue de la littérature [24] et les recommandations récentes de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry [2] sur la prise en

charge médicamenteuse des TCA donne néanmoins quelques pistes.

Il existe à ce jour peu d'essais randomisés contrôlés chez des patients ayant une co-occurrence TCA et troubles bipolaires.

Dans l'anorexie, un essai suggère un effet neutre du lithium sur le TCA (ni amélioration, ni aggravation) avec une bonne tolérance. Un autre suggère un impact positif de l'olanzapine sur des symptômes clés de l'anorexie comme les obsessions alimentaires ou l'hyperactivité avec une bonne tolérance. Ces données confirment l'intérêt de l'olanzapine (de façon totalement indépendante d'un effet sur la prise de poids de ce produit) suggéré en population d'anorexiques. Premièrement, ces données suggèrent que l'utilisation et la tolérance du lithium et de l'olanzapine semblent bonnes chez des patients à double diagnostic, ensuite que l'olanzapine pourrait avoir un intérêt particulier car elle agirait à la fois sur le trouble bipolaire et sur le trouble alimentaire. Enfin l'utilisation de la quétiapine ne modifie pas la symptomatologie alimentaire mais est bien tolérée et améliore les symptômes thymiques.

Dans la boulimie, un essai randomisé contrôlé a été publié chez des patients avec le double diagnostic. Il suggère que le lithium n'a pas d'effet ni positif ni délétère sur le TCA et est bien toléré. Il est à noter que – même si elles n'ont pas été réalisées dans des populations de boulimiques bipolaires – certaines données suggèrent une augmentation des crises de boulimie sous olanzapine, ce qui fait discuter l'intérêt de cette molécule chez des patientes bipolaires boulimiques. De même l'utilisation des ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) à fortes doses – traitement validé de la boulimie – n'a pas été évaluée en termes de rapport bénéfice/risque chez des patients présentant un double diagnostic.

CONCLUSION

L'association des TCA et des troubles bipolaires est fréquente. Il est nécessaire de mieux caractériser à la fois les différents TCA mais aussi les sous-types de troubles bipolaires pour mieux comprendre cette co-occurrence. Cette co-morbidité aggrave le pronostic du trouble bipolaire et augmente le risque suicidaire. Cela impose un dépistage des deux troubles et un monitoring régulier du risque suicidaire. Concernant la thérapeutique, le lithium et les antipsychotiques atypiques semblent bien tolérés dans l'anorexie, avec

éventuellement un intérêt particulier de l'olanzapine du fait d'une action possible sur les symptômes alimentaires. Dans la boulimie et l'hyperphagie boulimique, le lithium semble bien toléré, l'olanzapine à éviter, enfin le rapport bénéfice/risque des ISRS chez ces patients reste à évaluer.

RÉFÉRENCES

- ADIDA M, JOLLANT F, CLARK L et al. Trait-related decision-making impairment in the three phases of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 2011, *70* : 357-365.
- AIGNER M, TREASURE J, KAYE W, KASPER S. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of eating disorders. *World J Biol Psychiatry*, 2011, *12* : 400-443.
- BRIETZKE E, MOREIRA CL, TONIOLO RA, LAFER B. Clinical correlates of eating disorder comorbidity in women with bipolar disorder type I. *J Affect Disord*, 2011, *130* : 162-165.
- FRANKO DL, KEEL PK. Suicidality in eating disorders : occurrence, correlates, and clinical implications. *Clin Psychol Rev*, 2006, *26* : 769-782.
- FRIEDERICH HC, KUMARI V, UHER R et al. Differential motivational responses to food and pleasurable cues in anorexia and bulimia nervosa : a startle reflex paradigm. *Psychol Med*, 2006, *36* : 1327-1335.
- GARCIA FD, GRIGIONI S, CHELALI S et al. Validation of the French version of SCOFF questionnaire for screening of eating disorders among adults. *World J Biol Psychiatry*, 2010, *11* : 888-893.
- GERSHON ES, SCHREIBER JL, HAMOVIT JR et al. Clinical findings in patients with anorexia nervosa and affective illness in their relatives. *Am J Psychiatry*, 1984, *141* : 1419-1422.
- GOODWIN FK, JAMISON KR. Manic-depressive illness : Bipolar disorders and recurrent depression, 2nd ed. New York, Oxford University Press, 2007, 1262 pages.
- GUILLAUME S, JAUSSENT I, OLIÉ É et al. Characteristics of suicide attempts in anorexia and bulimia nervosa : a case-control study. *PloS One*, 2011, *6* : e23578.
- HENRY C, PHILLIPS M, LEIBENLUFT E et al. Emotional dysfunction as a marker of bipolar disorders. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2012, *4* : 2722-2730.
- HUDSON JI, HIRIPI E, POPE HG JR, KESSLER RC. The prevalence and correlates of eating disorders in the national comorbidity survey replication. *Biol Psychiatry*, 2007, *61* : 348-358.
- KASSETT JA, GERSHON ES, MAXWELL ME et al. Psychiatric disorders in the first-degree relatives of probands with bulimia nervosa. *Am J Psychiatry*, 1989, *146* : 1468-1471.
- KLUGE M, SCHULD A, HIMMERICH H et al. Clozapine and olanzapine are associated with food craving and binge eating : results from a randomized double-blind study. *J Clin Psychopharmacol*, 2007, *27* : 662-666.
- MACQUEEN GM, MARRIOTT M, BEGIN H et al. Subsyndromal symptoms assessed in longitudinal, prospective follow-up of a cohort of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2003, *5* : 349-355.
- MCELROY SL, FRYE MA, HELLEMANN G et al. Prevalence and correlates of eating disorders in 875 patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2011, *128* : 191-198.
- MCELROY SL, KOTWAL R, KECK PE JR. Comorbidity of eating disorders with bipolar disorder and treatment implications. *Bipolar Disord*, 2006, *8* : 686-695.
- MCELROY SL, KOTWAL R, KECK PE JR, AKISKAL HS. Comorbidity of bipolar and eating disorders : distinct or related disorders with shared dysregulations ? *J Affect Disord*, 2005, *86* : 107-127.
- MILOS G, SPINDLER A, SCHNYDER U, FAIRBURN CG. Instability of eating disorder diagnoses : prospective study. *Br J Psychiatry*, 2005, *187* : 573-578.
- Muris P, Meesters C, van de Blom W, Mayer B. Biological, psychological, and sociocultural correlates of body change strategies and eating problems in adolescent boys and girls. *Eat Behav*, 2005, *6* : 11-22.
- PRETI A, ROCCHI MB, SISTI D et al. A comprehensive meta-analysis of the risk of suicide in eating disorders. *Acta Psychiatr Scand*, 2011, *124* : 6-17.
- RAMACCIOTTI CE, PAOLI RA, MARCACCI G et al. Relationship between bipolar illness and binge-eating disorders. *Psychiatry Res*, 2005, *135* : 165-170.
- SINGH JB, ZARATE CA JR. Pharmacological treatment of psychiatric comorbidity in bipolar disorder : a review of controlled trials. *Bipolar Disord*, 2006, *8* : 696-709.
- STEIGER H, BRUCE KR. Phenotypes, endophenotypes, and genotypes in bulimia spectrum eating disorders. *Can J Psychiatry*, 2007, *52* : 220-227.
- TCHANTURIA K, LIAO PC, UHER R et al. An investigation of decision making in anorexia nervosa using the Iowa Gambling Task and skin conductance measurements. *J Int Neuropsychol Soc*, 2007, *13* : 635-641.
- TREASURE J, CLAUDINO AM, ZUCKER N. Eating disorders. *Lancet*, 2010, *375* : 583-593.

BIPOLARITÉ ET TROUBLES DE LA PERSONNALITÉ

.....

D. Gourion et F. Raffaitin

Les interactions entre les troubles de la personnalité et les troubles affectifs bipolaires sont fréquentes et complexes. Cette complexité peut se décliner selon quatre modalités non exclusives les unes des autres [13] :

- la personnalité prédispose aux troubles affectifs : cette perspective, fondement de la théorie psychanalytique, est également évoquée dans la littérature cognitivo-comportementale ;

- la personnalité est une expression du trouble affectif : les troubles de la personnalité sont alors considérés comme des manifestations « sous le seuil » des troubles de l'humeur ;

- la personnalité modifie l'expression du trouble affectif : elle agirait à la manière d'un miroir déformant, modifiant la présentation clinique des patients, particulièrement chez ceux qui présentent des traits de personnalité hystérique, dépendante ou obsessionnelle. Dans la mesure où la personnalité est un déterminant très important dans les aspects relationnels, on assiste à l'apparition d'un cercle vicieux où les troubles de la personnalité favorisent l'isolement et les difficultés relationnelles qui sont facteurs de rechute ;

- la personnalité est altérée par le trouble affectif : la confrontation à des rechutes fréquentes induit des modifications dans les différents processus cognitifs l'estime de soi, les interactions sociales, avec comme conséquences des difficultés de plus en plus marquées dans la vie affective et professionnelle.

DÉFINITIONS

Les termes personnalité, caractère, et tempérament sont particulièrement utilisés dans la littérature et

parfois, à tort, de manière interchangeable ; il nous semble donc important de préciser ces concepts de manière succincte.

Personnalité

Apparu vers 1495, le terme dérive du latin *personnalitas*, lui-même lié au mot étrusque *persona* qui désigne l'un des douze masques du théâtre grec antique. Il est intéressant de constater que ce masque était conservé par l'acteur tout au long de la représentation, réalisant une véritable interface entre le public et l'acteur qui n'avait pas le droit d'en changer durant toute la pièce. Le *Grand Robert* indique qu'il s'agit du « caractère de l'être qui est une personne morale, ce qui fait son individualité. C'est la fonction par laquelle un individu conscient se saisit comme un moi, comme un sujet unique et permanent ». G. Allport [6], cité par F. Goodwin et K. Jamison [13], précise que « la personnalité est simplement ce qu'une personne est réellement dans ses caractéristiques les plus typiques et les plus profondes ».

En l'absence d'une définition acceptée universellement, la plupart des théories de la personnalité la définissent à l'aide d'instruments psychométriques servant à la caractériser. Certaines propriétés caractérisent la personnalité : elle est stable dans le temps et les différentes situations ; elle inclut un groupe de traits formant un style cohérent ; enfin elle est la base psychologique des comportements et des convictions d'un individu. Le DSM-5 a fusionné les axes 1 (troubles mentaux), 2 (troubles de la personnalité) et 3 (affections médicales).

Caractère

C'est l'ensemble des manières habituelles de réagir qui distingue un individu d'un autre (Lalande). Le terme, qui signifie étymologiquement empreinte, reflète les fonctions d'organisation et d'intégration d'un individu. Ce terme est surtout utilisé en Europe à la suite des écrits de Jean de La Bruyère et de Jean Delay. Il est cependant parfois utilisé comme synonyme de personnalité. Selon M. Bourgeois, il définit le type de réaction et le comportement dans certaines situations.

Tempérament

Ce terme renvoie à des bases biologiques, génétiques et constitutionnelles, c'est en quelque sorte le socle organique de la personnalité. Hippocrate, dans sa théorie du tempérament fondée sur les quatre humeurs du corps (le sang, la lymphe ou phlegme, la bile jaune et l'atrabile ou bile noire), avait déjà souligné qu'il existait une nature diversifiée selon les individus. Le tempérament est une contrainte biologique faisant l'objet de différences interindividuelles, ce qui fait dire à S. Dubal et R. Jouvent [10] que « l'individu est le fruit d'une contrainte biologique en situation ».

Par ailleurs, l'étude du développement met en avant, dans la constitution de la personnalité, l'importance des capacités parentales à répondre aux besoins affectifs et biologiques de l'enfant.

Trait et état

Ces termes sont très souvent utilisés pour caractériser les relations entre personnalité et maladie. Le terme « trait » désigne les caractéristiques relativement stables selon lesquelles un individu se distingue d'un autre, il renvoie donc aux notions de tempérament et de personnalité. L'« état » désigne les caractéristiques du sujet au moment de l'examen clinique.

R. Jouvent souligne que « la notion d'épisode aigu doit être délimitée par rapport au terrain chronique. Toute manifestation clinique courte ou longue s'intègre dans l'histoire d'un sujet et chaque épisode a ses propres conséquences sur la suite de l'histoire clinique » [10].

L'une des plus grandes difficultés dans l'étude des relations entre trouble bipolaire et troubles de la personnalité est de distinguer les symptômes du trouble de l'humeur de ceux du trouble de la personnalité.

Cette distinction est particulièrement délicate chez les patients présentant un trouble bipolaire instable. Ainsi l'instabilité émotionnelle de l'hystérique pourra être confondue avec des manifestations cyclothymiques. L'impulsivité, l'agressivité, l'indifférence au danger (que l'on rencontre dans les troubles de la personnalité antisociale), peuvent se rencontrer également au cours des états mixtes. La distinction entre personnalité narcissique et hypomanie n'est pas toujours évidente ; de même, la distinction entre trouble bipolaire et troubles de la personnalité de type *borderline* est un défi pour le clinicien. Il en va de même avec les effets psychotropes des substances addictives (états d'élation induits par la cocaïne, fluctuations de l'humeur habituelles chez les patients alcoolo-dépendants, etc.). Enfin, le trouble déficit d'attention avec hyperactivité (TDAH) de l'adulte – entité peu utilisée en France mais largement diffusée dans les pays anglo-saxons – représente également un diagnostic différentiel du trouble bipolaire.

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

A. Fan et al. [12] retrouvent des taux très variables en fonction des études qui montrent que 12 à 89 p. 100 des patients présentant un trouble bipolaire ont une co-morbidité avec les troubles de la personnalité. C'est un facteur de résistance important du fait de la moindre observance thérapeutique chez environ 40 p. 100 de ces patients.

ASPECTS CATÉGORIELS : PRINCIPAUX TROUBLES DE LA PERSONNALITÉ RENCONTRÉS CHEZ LES BIPOLAIRES

Le DSM-IV classe les troubles de la personnalité en trois groupes :

- le groupe A comprend les personnalités paranoïaque, schizoïde, schizotypique. Ce groupe se retrouve le plus fréquemment chez les patients bipolaires ayant des troubles liés à l'utilisation d'alcool ;
- le groupe B comprend des personnalités antisociale, *borderline*, histrionique, narcissique. C'est ce groupe qui est le plus représenté parmi les patients bipolaires ;
- le groupe C comprend les personnalités évitante, dépendante, obsessionnelle-compulsive, non spécifié.

États limites ou trouble de la personnalité *borderline*

Le DSM-IV-TR décrit sous le terme de personnalité *borderline* un mode d'instabilité des relations interpersonnelles, de l'image de soi et des affects avec une impulsivité marquée. Ce trouble apparaît au début de l'âge adulte et il peut se manifester dans des contextes divers (au moins cinq des manifestations suivantes) :

- effort effréné pour éviter des abandons réels ou imaginés ;
- mode de relations interpersonnelles instables et intenses, caractérisé par l'alternance entre des positions extrêmes d'idéalisation excessive et de dévalorisation ;
- perturbation de l'identité caractérisée par l'instabilité marqué et persistante de l'image ou de la notion de soi ;
- impulsivité dans au moins deux domaines potentiellement dommageables pour le sujet (dépenses, sexualité, toxicomanie, conduit automobile dangereuse, crise de boulimie) ;
- répétition de comportement, de gestes de menace suicidaire ou d'automutilations ;
- instabilité affective due à la réactivité marquée de l'humeur ;
- sentiment chronique de vide ;
- colère intense et inappropriée ou difficultés à contrôler sa colère ;
- survenue transitoire dans des situations de stress d'une idéation persécutoire ou de symptômes dissociatifs sévères.

À la lecture de ces lignes, on s'aperçoit que la tâche est souvent difficile pour le clinicien de faire la part des choses entre un trouble *borderline* et un trouble

bipolaire : l'impulsivité, l'irritabilité, les variations de l'humeur, les abus de substances (alcool, cannabis, cocaïne...), les relations interpersonnelles difficiles, les comportements à risques (en particulier suicidaires) peuvent se retrouver dans les deux diagnostics.

Cliniquement [15], l'impulsivité est plus intense et constante chez les sujets *borderline* où elle engendre fréquemment des gestes d'automutilations ou suicidaires, à la différence des bipolaires chez qui elle est plus épisodique. Par ailleurs, on oppose les modifications de l'humeur des bipolaires qui vont de la tristesse dépressive à l'exaltation maniaque ou hypomaniaque (sans cause évidente liée à l'environnement), aux oscillations des patients *borderline* entre euthymie et colère (qui apparaissent plus volontiers réactionnelles).

Le tableau 38-I emprunté à Biéler et al. [7] permet de résumer les principales difficultés diagnostiques.

J. Paris et al. [21] ont tenté d'approfondir les relations entre spectre bipolaire et personnalité *borderline*. Ce travail très complet examine près de 150 publications en vue de valider une ou plusieurs des quatre hypothèses suivantes :

1. le trouble *borderline* de la personnalité est une forme atypique (un variant phénotypique) du trouble bipolaire ;
2. à l'inverse, le trouble bipolaire est un variant phénotypique du trouble de la personnalité *borderline* ;
3. le trouble de la personnalité *borderline* et le trouble bipolaire sont indépendants ;
4. le trouble de la personnalité *borderline* et de trouble bipolaire ont des étiologies communes.

Les auteurs soulignent dans leur conclusion que ce travail confirme l'un des défauts majeurs du DSM à savoir la présence de co-morbidités « empilées » trop

TABLEAU 38-I. – Principales difficultés diagnostiques [7].

<i>Symptômes caractéristiques des troubles bipolaires pouvant évoquer un trouble borderline</i>	<i>Symptômes caractéristiques du trouble borderline pouvant évoquer un trouble bipolaire</i>
Impulsivité lors d'un épisode hypomane ou maniaque	Labilité de l'humeur ou instabilité affective
Variations de l'humeur	Impulsivité
Expression de colère	Irritabilité
Comportements inadaptés ou auto-agressifs	Expressions de colère
Co-morbidité avec les abus de substances	Dysphorie
Symptômes psychotiques	Psychose transitoire
Hypersociabilité ou familiarité excessive, excentricité, communicabilité, distractibilité	Dépendance hostile
Instabilité dans les projets ou les activités	Sentiment de vide de solitude
Mode relationnel mouvementé ou conflictuel	Ennui, désespoir, indécision, pessimisme
Échec scolaire ou professionnel	Culpabilité, remords, mauvaise estime de soi

fréquentes pour la plupart des troubles psychiatriques. En effet, les troubles bipolaires et *borderline* ont un niveau de co-morbidité important avec d'autres pathologies, en particulier les troubles anxieux et l'abus de substances. Par ailleurs, après avoir examiné les taux de co-occurrence, les distinctions phénoménologiques, les réponses pharmacologiques, la prévalence familiale et l'évolution des pathologies, ils concluent que les deux troubles sont indépendants du point de vue phénoménologique (hypothèse 3) ; néanmoins, ils soulignent qu'une étiologie commune aux deux troubles n'est pas exclue et qu'elle doit être confirmée par d'autres études.

DIMENSIONS, TEMPÉRMENTS ET BIPOLARITÉ

À côté de la perspective catégorielle des troubles de la personnalité telle que nous venons de l'évoquer, nous abordons ici la conceptualisation dimensionnelle de la personnalité chez les patients bipolaires.

D'un point de vue général, une vaste littérature [9, 11, 25], suggère que les traits de tempérament correspondent à des dimensions de personnalité relativement stables au cours du temps, de déterminisme fortement génétique, et qui s'expriment au travers du profil de réactions comportementales et émotionnelles préférentiel d'un individu face à certaines situations prototypiques : recherche de nouveauté, évitement anxieux, niveau d'énergie, dépendance à la récompense, etc. Les hypothèses d'H. Akiskal sont fondées sur la même notion : les traits de tempérament seraient sous-tendus par une base essentiellement biologique.

Dans le cadre de la bipolarité, les traits de tempérament ont essentiellement été centrés autour de la caractérisation du type de réactivité émotionnelle de l'individu. E. Kretschmer [19], dans la lignée d'E. Kraepelin, postulait très tôt l'existence d'un continuum entre le caractère cyclothymique et la psychose maniaco-dépressive.

Traits de tempéraments et bipolarité

H. Akiskal [3] a décrit une clinique des tempéraments regroupés autour de quatre types : tempérament hyperthymique, dépressif, cyclothymique et irritable, qui peuvent être considérés comme des marqueurs sub-syndromiques d'une vulnérabilité affective. Cette vulnérabilité serait d'origine génétique et favoriserait l'émergence plus tard au cours du développement d'épisodes dépressifs ou maniaques avérés [4].

Dans son modèle, H. Akiskal propose quatre hypothèses :

- le tempérament prédispose aux troubles affectifs. Cette hypothèse est notamment sous-tendue par les théories cognitives et comportementales ;
 - le tempérament modifie le cours évolutif du trouble bipolaire : présentation clinique, compliance et réponse aux traitements, augmentation de la vulnérabilité face aux événements de vie stressants [8] ;
 - en retour, le tempérament personnalité est progressivement altérée par le trouble bipolaire au fil des épisodes [1, 13] avec des conséquences sur l'évolution du trouble [19] ;
 - le tempérament est une expression modérée du trouble, éventuellement préalable à son émergence.
- Toujours selon H. Akiskal [2,4], l'évaluation de ces tempéraments pourrait permettre de définir des sous-groupes homogènes de patients bipolaires caractérisés par une évolution spécifique du trouble de l'humeur et des ses co-morbidités. Ainsi, selon lui, les patients bipolaires présentant un tempérament de base de type dépressif auraient-ils davantage d'épisodes dépressifs, un risque accru de conduites suicidaires et de co-morbidités anxieuses. De plus, les sujets bipolaires hyperthymiques souffriraient plus que les autres d'épisodes maniaques et seraient davantage susceptibles de subir un virage de l'humeur sous antidépresseurs. Enfin, l'apparition d'un épisode thymique de polarité opposée au tempérament de base favoriserait l'émergence d'états mixtes.

Tempérament et pronostic

D'un point de vue opérationnel, différents outils d'évaluation des tempéraments sont proposés [2] : ils sont censés mesurer à partir d'une vingtaine d'items : l'humeur, les cognitions, la psychomotricité, les relations interpersonnelles, les attitudes face aux normes sociales, le besoin de sommeil et l'appétit sexuel.

En termes de validité, ces outils d'évaluation des tempéraments ont montré certaines qualités : ils ont été utilisés dans des études évaluant l'impact du tempérament sur le pronostic du trouble bipolaire [4, 16, 25], dans les virages maniaques induits par antidépresseurs [17], dans l'émergence d'états mixtes [5, 18] ainsi que dans l'apparition d'une co-morbidité associée au trouble [18] et enfin dans la réponse aux traitements médicamenteux [17, 18].

Ces études montrent les résultats suivants (Tableau 38-II) [24] :

- certains traits d'instabilité constitutionnelle de l'humeur, caractéristiques du tempérament cyclothymique, tels que la labilité de l'humeur et l'hyperactivité

TABLEAU 38-II. – Critères d'évaluation des différents types de tempérament.

Tempérament	Traits de personnalité	Symptômes
Hyperthymique	Traits de personnalité hypomaniaque : chaleureux, extraverti, social, gai, exubérant parfois vantard, mégalomane, intrusif indépendant... Cours dormeurs Dénégations excessives	Accès de maladie précoce, nombre supérieur d'épisodes dépressifs, dépressions plus sévères, antécédents familiaux plus fréquents
Cyclothymique	Association permanente de léthargie et d'eutonie, pessimisme et optimisme, ruminations et insouciance, confusion mentale et pensée créative, estime incertaine et confiance variable (faible ou mégalomanie), hypersomnie et réduction du sommeil, repli introvertisif/désinhibition, pleurs/plaisanteries excessives ...	Début précoce indéterminé, cycles courts intermittents, euthymie peu fréquente, 30 p. 100 de virages dépressifs, trouble bipolaire type II
Irritable, coléreux	Humeur labile, colérique, agitation dysphorique impulsivité, rumination mentale, hypercritique et plaintif, mauvaises plaisanteries, obstructionnisme, personnalité antisociale, trouble déficitaire de l'attention résiduelle, épilepsies	Début précoce indéterminé, personnalité <i>borderline</i> , accès mélancoliques, dépressions majeures, virages hypomaniaques
Asthénique, dysthymique sub-affectif	Tristes, sans humour, pessimistes, sceptiques, plaintifs, autocritiques, silencieux, taciturnes, conformistes, consciencieux Hypersomnolence (> 9 h/j) Anhédonie, ++inertie psychomotrice	Début précoce indéterminé, précurseur de dépressions non bipolaires et des dépressions anxieuses

présenteraient une bonne validité prédictive de l'évolution de dépressions récurrentes vers un trouble bipolaire de type II [5] ;

- le tempérament hyperthymique favoriserait l'émergence d'épisodes maniaques, tandis que le tempérament dépressif favoriserait la polarité dépressive des épisodes [25] ;

- le risque suicidaire serait plus important chez les patients qui présentent un tempérament dépressif [2] ;

- l'épisode mixte pourrait résulter d'un conflit entre un tempérament et un accès thymique de polarités opposées [22] ;

- la présence d'une co-morbidité anxieuse pourrait être liée à la présence d'un tempérament dépressif chez les sujets bipolaires [2].

- les patients présentant un tempérament hyperthymique auraient plus de risques de subir un virage maniaque, ou hypomaniaque sous antidépresseurs [17].

Limites méthodologiques

Ainsi les liens entre le trouble bipolaire et la personnalité des sujets bipolaires suggèrent-ils une influence de la structure de personnalité des patients bipolaires sur les présentations cliniques de leurs épisodes thymiques [13]. Ces traits de personnalité pourraient permettre d'identifier des variables prédictives de la compliance et de la réponse au traitement, ainsi que de l'évolution de la pathologie. Une autre question d'importance est soulevée par J. Swendsen [23] : les

traits de personnalité et les styles cognitifs des patients bipolaires influencent-ils la type, la fréquence et l'impact des événements de vie et de la réaction de stress ainsi provoquée ?

Mais l'interprétation des modèles conceptuels et des données cliniques présentées plus haut nécessitent d'insister sur un point fondamental : leurs importantes limites méthodologiques [13]. La principale limite est d'ordre tautologique : les évaluations rétrospectives de la personnalité et du tempérament chez les patients bipolaires sont susceptibles de ne pas prendre en considération le fait que ces traits peuvent ne pas être prémorbides aux épisodes bipolaires mais bien constituer leurs conséquences d'aval, c'est-à-dire représenter des modifications séquentielles post-thymiques progressives de la personnalité des patients.

CONCLUSION

La caractérisation des troubles de la personnalité demeure sans doute l'une des difficultés de la clinique psychiatrique contemporaine ; en témoigne le fait que les taux de concordance interjuge pour les diagnostics de personnalité sont les plus bas de toute la nosographie. Par ailleurs, la supposée stabilité au cours du temps n'est pas vérifiée par les études longitudinales au long cours (dans la cohorte McLean, le taux de rémission du trouble *borderline* à 16 ans est de 95 p. 100 (données

non publiées communiquées à l'APA 2012 par Zanarini et al.). Enfin, les similarités phénoménologiques entre troubles bipolaires atténués et certains troubles de la personnalité du *cluster B* mettent bien souvent en doute la validité diachronique du diagnostic de ces derniers.

À ce titre, l'approche dimensionnelle et développementale via la caractérisation des traits de tempérament apparaît in fine plus robuste, non seulement d'un point de vue psychométrique, mais également également sur le plan psychopathologique. C'est du reste ce que suggèrent les données actuelles des neurosciences : la dysrégulation émotionnelle en tant que phénotype central sous-tendu par des dysconnectivités dynamiques entre réseaux mésolimbiques et cortex préfrontal représente aujourd'hui le modèle le plus pertinent. Une meilleure caractérisation des mécanismes de cette dysrégulation émotionnelle pourrait permettre d'une part de mieux comprendre les liens complexes entre personnalité et bipolarité, et d'autre part de mener vers l'identification de sous-groupes plus homogènes de patients en termes d'évolution, de pronostic et de réponse au traitement. Il pourrait en résulter une approche plus individualisée du choix de la réponse thérapeutique psychothérapique et psychopharmacologique que nous proposons aux patients souffrant de troubles bipolaires. La prochaine décennie devrait apporter de nouveaux éclairages dans ce domaine.

RÉFÉRENCES

- AKISKAL HS, HIRSCHFELD RMA, YEREVANIAN BI. The relationship of personality to affective disorders : a critical review. *Arch Gen Psychiatry*, 1983, 40 : 801-810.
- AKISKAL HS, MALLYA G. Criteria for the "soft" bipolar spectrum : treatment implications. *Psychopharmacol Bull*, 1987, 23 : 68-73.
- AKISKAL HS, AKISKAL K. Cyclothymic, hyperthymic and depressive temperaments as subaffective variants of mood disorders. *In* : A Tasman, American Psychiatric Association review. Washington, American Psychiatric Press, 1992 : 43-62.
- AKISKAL HS, MASER JD, ZELLER PJ et al. Switching from « unipolar » to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry*, 1995, 52 : 114-123.
- AKISKAL HS, HANTOUCHE EG, BOURGEOIS ML et al. Gender, temperament, and the clinical picture in dysphoric mania : findings from a French national study (EPIMAN). *J Affect Disord*, 1998, 50 : 175-186.
- ALLPORT GW. *Pattern and growth in personality*. New York, Holt, Rinehart and Winston, 1961.
- BIELER L, AUBRY JM, QUILLAN AMC et al. Trouble de personnalité *borderline* et troubles bipolaires : interférence clinique et implications du double diagnostic. *Rev Méd Suisse*, 2001 : 640.
- CHODOFF P. The depressive personality. A critical review. *Arch Gen Psychiatry*, 1972, 27 : 666-673.
- CLONINGER CR, SVRAKIC DM, PRZYBECK TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry*, 1993, 50 : 975-990.
- DUBAL S, JOUVENT R. *De la fatigue neuronale à la récurrence dépressive*. Paris, PIL, 2006, 143 pages.
- EYSENCK HJ. Biological dimensions of personality. *In* : LA Pervin. *Handbook of personality. Theory and research*. New York, Guilford, 1990 : 244-276.
- FAN AH, HASSELL J. Bipolar disorder and comorbid personality psychopathology : a review of literature. *J Clin Psychiatry*, 2008, 69 : 1794-1803.
- GOODWIN FK, JAMISON KF. *Manic-depressive illness*, 2nd ed. New York, Oxford University Press, 2007, 1 262 pages.
- HAMMEN C, GITLIN M. Stress reactivity in bipolar patients and its relation to prior history of disorder. *Am J Psychiatry*, 1997, 154 : 856-857.
- HANTOUCHE E. *Troubles bipolaires, manie, hypomanie et dépression*. Paris, Medi-Text, 2010.
- HENRY C, LACOSTE J, BELLIVIER F et al. Temperament in bipolar illness : impact on prognosis. *J Affect Disord*, 1999, 56 : 103-108.
- HENRY C, SORBARA F, LACOSTE J et al. Antidepressant-induced mania : identification of risk factors. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62 : 249-255.
- HENRY C, SWENDSEN J, VAN DEN BULKE D et al. Emotional hyper-reactivity as a fundamental mood characteristic of manic and mixed states. *Eur Psychiatry*, 2003, 18 : 124-128.
- KRETSCHMER E. *Physique and character*. London, Kegan Paul, 1936.
- MAIER W, LICHTERMANN D, MINGES J et al. Personality traits in subjects at risk for unipolar major depression : a family study perspective. *J Affect Disord*, 1992, 24 : 153-164.
- PARIS J, GUNDERSON J, WEINBERG I. The interface between borderline personality disorder and bipolar spectrum disorders. *Compr Psychiatry*, 2007, 48 : 145-154.
- PERUGI G, AKISKAL HS, MICHELI C et al. Clinical subtypes of bipolar mixed states : validating a broader European definition in 143 cases. *J Affect Disord*, 1997, 43 : 169-180.
- SWENDSEN J, HAMMEN C, HELLER T et al. Correlates of stress reactivity in patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 1995, 152 : 795-797.
- VAN DEN BULKE CH. Intérêt de l'analyse du tempérament chez les sujets bipolaires. *Encéphale*, 2005, 31 : 207-211.
- VON ZERSSEN D, TAUSCHEN R, POSSL J. The relationship of premorbid personality to subtypes of an affective illness. A replication study by means of an operationalized procedure for the diagnosis of personality structures. *J Affect Disord*, 1994, 32 : 61-72.
- ZUCKERMAN M. The psychophysiology of sensation seeking. *J Pers*, 1990, 58 : 313-345.

CO-MORBIDITÉ SOMATIQUE

.....

SYNDROME MÉTABOLIQUE, MALADIES CARDIOVASCULAIRES ET DYSTHYROÏDIES : CO-MORBIDITÉS SOMATIQUES PRÉPONDÉRANTES DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES

.....

M. Masson, M. Barde, C. Henry et C. Gay

Pendant très longtemps, on a surtout imputé le taux de mort prématuré chez les patients bipolaires à des causes non naturelles telles que le suicide et les accidents. Il apparaît pourtant aujourd'hui très clairement que la majorité des décès prématurés sont secondaires à des co-morbidités somatiques [25]. Les causes de cet excès de mortalité sont nombreuses et l'on peut évoquer une mauvaise hygiène alimentaire, l'obésité, les troubles du comportement alimentaire, un style de vie sédentaire, l'état de fumeur, l'isolement, voire la précarité sociale, la solitude, un accès réduit aux systèmes de soins, une manque d'habitude chez les médecins somaticiens vis-à-vis de la prise en charge des patients souffrant d'une pathologie psychiatrique, la défaillance du dépistage des problèmes médicaux et des co-morbidités somatiques et mêmes psychiatriques (comme les addictions). Certains facteurs biologiques associés aux troubles bipolaires peuvent également être incriminés tels que les effets du stress sur le système immunitaire et l'axe hypothalamo-surrénalien ou une augmentation du système nerveux sympathique et enfin l'effet métabolique des psychotropes [25].

Globalement, les patients bipolaires ont une diminution de leur espérance de vie de 8 à 10 ans et la survenue de pathologies somatiques contribue sans nul doute à expliquer ce phénomène. Les maladies cardiovasculaires et endocriniennes surreprésentées chez les patients bipolaires jouent probablement un rôle déterminant dans cette surmortalité et le rôle des traitements

médicamenteux n'est pas le seul facteur incriminable, même si ces derniers peuvent jouer un rôle aggravant si ce n'est déclenchant. Ainsi, avant l'ère de la pharmacothérapie, Henri Ey [6] dans son étude 25 sur les « psychoses maniaco-dépressives », avait déjà réalisé une revue de la littérature européenne sur « les troubles organiques généraux » rassemblant les anomalies hormonales (thyroïdiennes, hypophysaires et cortico-surrénales notamment) et les désordres métaboliques (glucidiques et lipidiques) associés aux « psychoses maniaco-dépressives »⁽¹⁾. Du fait de leur fréquence et de leur importance dans la surmortalité des patients bipolaires, nous nous focaliserons dans ce chapitre sur les pathologies cardiovasculaires, endocriniennes et le syndrome métabolique.

SYNDROME MÉTABOLIQUE

Définition et prévalence dans les TB

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a défini le syndrome métabolique par la survenue de

(1) Il évoque même sa thèse de médecine de 1926 [7] consacrée aux troubles glucidiques dans les maladies mentales. Il a observé des cas d'hyperglycémie avec glycosurie chez des patients mélancoliques.

trois des cinq symptômes suivants : une obésité abdominale (tour de taille > 108 cm chez l'homme et > 88 cm chez la femme), un taux de HDL-cholestérol < 1,04 mmol/l chez l'homme et < 1,29 mmol/l chez la femme, une hypertriglycéridémie \geq 1,69 mmol/l, une tension artérielle \geq 130/85 mmHg et une glycémie à jeun \geq 6,1 mmol/l [38]. Une revue (rassemblant des études réalisées dans douze pays d'Amérique du Nord et du Sud, d'Asie, d'Australie et d'Europe) de R. McIntyre [19] a montré que le syndrome métabolique est 2 fois plus fréquent chez les patients bipolaires qu'en population générale. Selon les études, 30 à 40 p. 100 des patients bipolaires [8, 31] répondent aux critères du syndrome métabolique, et 75 p. 100 sont soit obèses (indice de masse corporelle [IMC] > 30) soit en surpoids (IMC > 25) [8].

L'association des TB et du syndrome métabolique posent plusieurs questions : partagent-ils des facteurs physiopathologiques communs ? Les traitements médicamenteux du TB induisent-ils ou aggravent-ils le syndrome métabolique ?

Aspects physiopathologiques et étiopathogéniques

La prescription des psychotropes joue un rôle majeur dans la survenue du syndrome métabolique. Le lithium, les dérivés de l'acide valproïque (des modifications des profils lipidiques et insuliniques ont été décrites chez les patients épileptiques sous valproate [23]) et les anti-psychotiques (en premier lieu la clozapine et l'olanzapine, viennent ensuite la rispéridone et la quétiapine ; l'aripiprazole et la ziprasidone ayant le moins d'effets indésirables métaboliques [1]) entraînent fréquemment des prises de poids significatives [2]. Ainsi a-t-il été rapporté que l'olanzapine [24] pouvait provoquer des décompensations diabétiques chez des patients bipolaires avec antécédents familiaux de diabète.

Le lithium, quant à lui, par son action inhibitrice sur la GSK-3 β (glycogène synthétase kinase) aurait des effets hypoglycémiant en augmentant probablement la sensibilité au transporteur de l'insuline sur les cellules des muscles striés et sur les adipocytes. Il lutterait contre l'insulino-résistance par un mécanisme analogue à celui de l'exercice physique [12].

Décrites avant l'ère de la pharmacothérapie [6, 7], ces anomalies métaboliques ont peut-être des liens étiopathogéniques avec la maladie bipolaire elle-même. Dans le TB, les altérations du fonctionnement de la GSK-3 β jouent peut-être un rôle dans le développement du syndrome métabolique, tout comme

les anomalies endocriniennes de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les facteurs de stress provoquent une libération importante de cortisol, celle-ci peut induire des variations thymiques (dépressives essentiellement, mais aussi maniaques et dans les phénomènes de virage de l'humeur [1, 26]). Des phénomènes de glucocorticoïdo-résistance ont rapportés dans les TB. L'élévation du taux de glucocorticoïdes diminue la recapture du glucose et entraîne une accumulation des graisses et la formation de plaques d'athérosclérose [8]. Les anomalies de la sécrétion du cortisol ont été associées au développement de l'obésité abdominale, de l'insulino-résistance, de l'hyperlipidémie du diabète et de l'hypertension [1].

Enfin les récentes hypothèses immuno-inflammatoires dans les TB ont permis de rapprocher l'élévation de cytokines pendant les accès maniaques et dépressifs avec la survenue de glucocorticoïdo-résistance par des effets directs sur la fonctionnalité et l'expression des récepteurs des glucocorticoïdes [15]. Cependant le tissu adipeux lui-même produit de nombreuses cytokines inflammatoires qui peuvent induire une insulino-résistance [1], ce qui constituer un véritable cercle vicieux métabolique.

Présentation clinique et implications pronostiques

Obésité

Les patients bipolaires, surtout lors des phases dépressives, présentent une réduction de l'activité physique (voire une clinophilie), parfois associée à une augmentation de l'appétit et une prise de poids. L'étude princeps rétrospective d'A. Fagiolini et al. [9] avait montré, dans un échantillon de 50 patients bipolaires de type I, qu'un tiers des sujets étaient obèses, un tiers en surpoids et un tiers d'entre eux seulement avaient un IMC normal. Les prises de poids survenaient pendant le traitement des phases aiguës (essentiellement dépressives).

A. Fagiolini et al. [8] ont montré ultérieurement que la prise de poids chez les patients bipolaires était corrélée au sexe féminin et à la prescription d'antidépresseurs. Celle-ci est associée à une mauvaise observance thérapeutique, à un plus grand nombre d'hospitalisations et contribue grandement aux conséquences invalidantes des TB. Les troubles des conduites alimentaires ne sont pas rares dans les TB, surtout chez les femmes. L'étude de S. McElroy [18] a montré une nette prédominance de la boulimie (4,8 p. 100) et surtout du *binge eating disorder* (14,3 p. 100) quand l'IMC des patients bipolaires

est supérieur à 25. L'obésité et le surpoids, même en phase d'euthymie, pourraient avoir un effet délétère sur les fonctions cognitives (attention, fluence verbale notamment) selon la récente étude de C. Yim et al. [37] chez les patients souffrant d'un TB.

La présence d'un surpoids (et a fortiori d'une obésité) doit faire rechercher un syndrome d'apnées du sommeil (SAS). Celui-ci s'accompagne d'une importante morbi-mortalité (risques de syndrome métabolique, de pathologies cardio- et cérébrovasculaires). Il peut être suspecté facilement avec l'aide du conjoint en recherchant un ronflement, des apnées pendant le sommeil, une hypovigilance diurne et une augmentation du périmètre cervical, qui sont autant d'excellents signes cliniques d'orientation, même si le diagnostic de certitude repose sur la polysomnographie. Dans une cohorte de 72 patients souffrant d'un TB de type I en surpoids, I. Soreca et al. [30] ont dépisté 54 p. 100 de sujets à haut risque de SAS à l'aide du questionnaire de Berlin et des critères diagnostiques de l'OMS.

Diabète

La prévalence du diabète de type 2 est supérieure chez les patients souffrant d'un TB (de l'ordre de 10 à 25 p. 100) par rapport à la population générale (3 p. 100) et aux patients schizophrènes (13 p. 100) [12, 38].

Les complications du TB augmentent le risque de diabète et accroissent sa mortalité : la consommation de tabac et les abus et/ou la dépendance à l'alcool, fréquents (33 p. 100 environ) chez les patients bipolaires, jouent un rôle délétère incontestable à cet égard [8]. Parallèlement, le diabète a également un impact sur l'évolution du TB lui-même avec une plus grande fréquence des cycles rapides, des durées d'hospitalisation plus longues et une rémission intercritique de moins bonne qualité [8, 12].

En ce qui concerne la vulnérabilité partagée entre les deux entités morbides, une étude génétique (en génome entier) a montré une association forte entre les TB, le diabète de type 2, les coronaropathies [33].

Prévention et prise en charge du syndrome métabolique chez les patients souffrant d'un TB

La présence d'un syndrome métabolique rend la prise en charge d'un TB plus complexe : en termes de présentation de la maladie, de réponse aux traitements

et de pronostic [19] d'où l'intérêt de développer des stratégies de dépistage et de *monitoring* du syndrome métabolique qui reste aujourd'hui sous-évalué et sous-traité. Récemment, un comité d'experts réunis par l'OMS a remis en question la pertinence du concept diagnostique de syndrome métabolique tout en reconnaissant son utilité dans le cadre de l'éducation thérapeutique [29] afin d'améliorer l'hygiène de vie des patients et de sensibiliser les psychiatres aux paramètres cliniques et biologiques de surveillance du syndrome métabolique en cas de prescription d'antipsychotiques dans le TB.

Dans le cadre d'un bilan préthérapeutique, la première étape consiste en un interrogatoire minutieux à la recherche des antécédents familiaux et personnels (maladies cardiovasculaires, diabète, consommation, d'alcool de tabac). Il convient de prendre la tension artérielle, de calculer l'IMC, de mesurer le périmètre abdominal et de doser la glycémie à jeun, le profil lipidique (cholestérolémie totale, HDL [*high density protein*], LDL [*high density protein*] et triglycéridémie).

Une fois le traitement antipsychotique initié, l'International Society of Bipolar Disorders (ISBD) [20] recommande de relever le poids du patient chaque mois pendant le premier trimestre puis tous les 3 mois ; la tension artérielle sera prise tous les 3 mois aussi longtemps que dure le traitement antipsychotique. Le dosage de la glycémie à jeun et le profil lipide sont réalisés au 3^e mois de traitement, puis tous les trimestres pendant la première année, puis une fois par an. Parallèlement, il est recommandé de surveiller le poids des patients sous lithium, 6 mois après l'initiation de la lithiothérapie puis tous les ans ; pour les patients sous valproate (ou dérivés), une surveillance tous les 3 mois pendant la première année puis tous les ans est préférable.

Le deuxième axe de prévention [27] est celui non moins important des conseils hygiéno-diététiques à délivrer : il faut recommander au patient souffrant d'un TB un exercice physique régulier (au moins 30 minutes de marche, 5 jours sur 7) et de veiller à l'équilibre de son régime alimentaire (en évitant les acides gras saturés).

Sur le plan du traitement médicamenteux du syndrome métabolique, nous ne disposons pas, en l'état actuel des connaissances, d'études prouvant l'intérêt des antidiabétiques oraux et des hypolipémiants chez les patients souffrant d'un TB associé à un syndrome métabolique, ni sur la réalité des interactions médicamenteuses entre ces différentes thérapeutiques. Toutefois, la vigilance est attirée sur la toxicité hépatique possible

des anticonvulsivants associés aux statines, à certains antidiabétiques et antihypertenseurs [1].

CO-MORBIDITÉ AVEC LES PATHOLOGIES CARDIOVASCULAIRES

En raison des conséquences en termes de réduction d'espérance de vie en partie due à la survenue des pathologies cardiovasculaires, il est primordial d'évaluer leurs facteurs de risque. Globalement, ils regroupent les éléments suivants : l'obésité, l'hypertension artérielle, les dyslipémies, la résistance à l'insuline, ainsi que des facteurs de risque comportementaux tels que le fait de fumer, la sédentarité, les régimes alimentaires riches en acides gras saturés et les antécédents familiaux de pathologies cardiovasculaires. Une partie de ces facteurs sont inclus dans le syndrome métabolique.

Il est désormais bien établi que les patients bipolaires ont une fréquence plus élevée de facteurs de risque cardiovasculaire que la population générale. Cependant, la question de l'impact des traitements psychotropes sur l'émergence de certains de ces facteurs de risque ne peut être explorée dans ce type de comparaison, d'où l'intérêt de comparer des populations cliniques. Il semble que ces facteurs de risque chez les patients bipolaires sont au moins comparables sinon plus importants que chez les patients souffrant de schizophrénie ou de trouble dépressif récurrent. À titre d'exemple, dans une étude portant sur 7 529 vétérans (moyenne d'âge : 54,5 ans), souffrant de schizophrénie, de troubles schizo-affectif ou bipolaire, la prévalence pour les accidents vasculaires cérébraux était de 3,6 p. 100 et de 35,4 p. 100 pour l'hypertension artérielle. Dans cette étude, comparés aux schizophrènes, les patients bipolaires avait une prévalence de diabète majorée de 19 p. 100, de 44 p. 100 pour les pathologies coronariennes et de 18 p. 100 pour les dyslipémies [13].

Une autre étude américaine a montré que les patients bipolaires avaient 4,95 fois plus de risque d'avoir une pathologie cardiovasculaire (incluant les pathologies coronariennes, l'artériosclérose et les infarctus du myocarde) que des sujets contrôles. Dans cette même étude, en tenant compte à la fois des pathologies cardiovasculaires et de la survenue d'une hypertension artérielle, l'âge de survenue de ces troubles était réduit de 13 ans chez les sujets bipolaires.

Récemment, B. Roshanaei-Moghaddam et W. Katon [25] ont fait une revue de la littérature portant sur 17 études incluant un total de 331 000 patients du spectre bipolaire (bipolaires, schizo-affectifs et patients avec des récurrences dépressives suffisamment sévères pour nécessiter une hospitalisation ou un traitement par lithium) comparés à des populations témoins pour la survenue de pathologies somatiques. Les ratios de mortalité pour les pathologies cardiovasculaires, respiratoires, cérébrovasculaires et endocriniennes sont plus élevés chez les patients du spectre bipolaire. Ces données sont d'autant plus robustes qu'elles sont établies dans des échantillons portant sur plus de 2 500 patients. Le taux de surmortalité par des causes naturelles est estimé majoré de 35 p. 100. En tenant compte de toutes ces études, ce sont les pathologies cardiovasculaires qui entraînent la surmortalité la plus importante.

La reconnaissance d'un risque accru de survenue de pathologies cardiovasculaires chez les patients bipolaires implique de développer des modèles de soins qui proposeront des actions de prévention [36].

DYSTHYROÏDIES

La fréquence des co-morbidités entre les TB et les dysfonctionnements thyroïdiens est compréhensible à plusieurs titres :

- la similitude de certains symptômes dépressifs avec ceux de l'hypothyroïdie et de symptômes maniaques avec ceux de l'hyperthyroïdie ;
- le constat de troubles thyroïdiens dans différents types de troubles psychiatriques [16] ;
- la fréquence élevée de symptômes anxieux, de troubles de l'humeur, de troubles émotionnels dans les pathologies thyroïdiennes [12, 14] ;
- les effets des hormones thyroïdiennes au niveau cérébral et sur les taux de sérotonine [4, 17] ;
- l'impact négatif des événements pénibles de vie et stressants sur le fonctionnement de la thyroïde et l'apparition de troubles thymiques [35] ;
- l'existence de traits de personnalité pouvant constituer une vulnérabilité aux troubles thyroïdiens ;
- les liens entre les troubles thymiques et le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien ;
- La fréquence élevée d'anomalies du test à la TRH (*thyrotropin-releasing hormone*) dans les dépressions bipolaires.

Hypothyroïdie

Congénitale ou acquise, primitive ou secondaire, clinique ou sub-syndromique, l'hypothyroïdie présente un taux de prévalence dans la population générale qui se situe entre 2,18 et 2,98 p. 100 selon R. Flynn et al. [10] et jusqu'à 3,7 p. 100 en incluant les formes infracliniques [3]. Il existe une surreprésentation féminine dans l'incidence de l'hypothyroïdie (3,9 à 4,89 pour 1 000 femmes-années contre 0,65 à 1,01 pour 1 000 hommes-années).

L'augmentation du risque d'hypothyroïdie chez les patients atteints de troubles de l'humeur, et plus particulièrement de TB, peut être directement liée au trouble lui-même et aux thymorégulateurs. Les femmes atteintes de TB ont un taux plus élevé de co-morbidités thyroïdiennes que celui des hommes (26,9 p. 100 chez les femmes et 5,7 p. 100 chez les hommes [12]).

Les symptômes psychiatriques constatés au cours des hypothyroïdies sont l'humeur dépressive et les troubles neurocognitifs. La fatigue, le gain pondéral, la sécheresse de la peau, la chute de cheveux, la frilosité et l'irritabilité complètent le tableau clinique.

Les anomalies de l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien sont plus souvent constatées chez les patients atteints de troubles thymiques que dans la population générale, indépendamment des traitements par lithium ou carbamazépine. J. Valle et al. [34] relèvent 9,2 p. 100 d'hypofonctionnement thyroïdien chez des patients atteints de TB n'ayant pas été traités. Les patients atteints de TB de type II présenteraient plus d'hypothyroïdie que les sujets atteints de TB de type I.

Les relations entre hypofonctionnement thyroïdien et les cycles rapides sont difficiles à interpréter du fait de l'hétérogénéité des résultats des études. M. Bauer et al. (*in* [12]) retrouve un taux de 60 p. 100 d'hypothyroïdie dans une population de 30 patients atteints de TB à cycles rapides, Kusalic et al. (*in* [12]) relèvent des taux d'hormones thyroïdiennes abaissés chez les cycleurs rapides et R. Post [22] n'identifie pas de différences entre les deux populations. Des hypothyroïdies sub-syndromiques (index de thyroxine libre abaissé) étaient associées à un risque plus élevé de dépression [12]. Cole et al. avaient observé, dans ce contexte, de moins bonne réponse au traitement et Howland 30 p. 100 d'hypothyroïdie sub-syndromique en cas de dépression résistante [12].

L'action du lithium sur le fonctionnement thyroïdien est aujourd'hui bien identifiée. Il existe un effet inhibiteur sur la synthèse et la libération des hormones thyroïdiennes. Plusieurs mécanismes ont été individualisés : l'inhibition du captage de l'iode par la

thyroïde, l'altération de la structure de la thyroglobuline, l'inhibition de la sécrétion de thyroxine et de la synthèse de tri-iodothyronine, une réponse excessive de la sécrétion de TSH (*thyroid-stimulating hormone*) à la TRH, ou encore une stimulation du système immunitaire.

L'existence d'un lien entre l'hypothyroïdie et la prescription de carbamazépine ou de valproate est moins bien établie [11]. Il existerait en revanche un risque plus important lors de l'utilisation conjointe de sels de lithium et de valproate [11].

Hyperthyroïdie

Les données concernant l'hyperthyroïdie et les troubles thymiques sont plus hétérogènes. L'élévation des taux d'hormones thyroïdiennes est associée à un état dysphorique, une anxiété, une agitation et une labilité émotionnelle [12].

Un lien entre l'hyperthyroïdie et la dépression a été constaté par certaines équipes et contesté par d'autres [12]. Il est plus clairement établi avec les TB. A. Thomsen et L. Kessing [32] relèvent une fréquence plus élevée d'hyperthyroïdie chez des patients atteints de TB par rapport à une population de déprimés.

B. Brownlie et al. [5] ont observé un lien très étroit entre la manie et l'hyperthyroïdie et ont proposé que l'hyperthyroïdie soit ajoutée à la liste des étiologies métaboliques de la manie.

Des symptômes d'irritabilité et de nervosisme ont été observés chez des patients présentant une hyperthyroïdie infraclinique [28]. Selon H. Oomen et al. [21], les hyperthyroïdies infracliniques seraient corrélées à des états maniaques chez l'homme et à des états dépressifs chez la femme.

La co-morbidité entre les dysfonctionnements thyroïdiens et les TB est fréquente. Elle se rencontre en cas d'hypothyroïdie avec les dépressions, les cycles rapides, les résistances au traitement antidépresseur et en cas d'hyperthyroïdie avec la manie. La fréquence élevée d'hyperthyroïdies et d'hypothyroïdies infracliniques chez des patients atteints de troubles de l'humeur justifie la pratique d'un bilan thyroïdien (TSHus et index de thyroxine libre).

CONCLUSION

La maladie maniaco-dépressive a toujours été considérée comme la plus médicale des maladies mentales.

Depuis une dizaine d'années, la légitime attention portée à l'importante morbi-mortalité des patients atteints de TB n'a fait que confirmer cette intuition originaire. Le projet de soins doit s'articuler autour du patient. Le psychiatre reste le coordinateur des actions thérapeutiques qui impliquent aujourd'hui le dépistage et la surveillance du syndrome métabolique, des pathologies cardiovasculaires et thyroïdiennes. La personnalisation des stratégies thérapeutiques doit désormais intégrer tous ces paramètres. La collaboration avec les collègues cardiologues, diabétologues et endocrinologues constitue un enjeu majeur pour le pronostic du TB et la qualité de vie des patients.

RÉFÉRENCES

1. ALMEIDA KM (DE), MOREIRA CL, LAFER B. Metabolic syndrome and bipolar disorder : what should psychiatrists know ? *CNS Neurosci Ther*, 2012, 18 : 160-166.
2. ALMEIDA KM (DE), MACEDO-SOARES MB, ISELLER CK et al. Obesity and metabolic syndrome in Brazilian patients with bipolar disorders. *Acta Neuropsychiatr*, 2009, 2 : 84-88.
3. AOKI Y, BELIN RM, CLICKNER R et al. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics : National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002). *Thyroid*, 2007, 17 : 1211-1223.
4. BAUER M, HEINZ A, WHYBROW PC. Thyroid hormones, serotonin and mood : of synergy and significance in the adult brain. *Mol Psychiatry*, 2002, 7 : 140-156.
5. BROWNLIE BE, RAE AM, WALSH JW, WELLS JE. Psychoses associated with thyrotoxicosis : thyrotoxic psychosis. A report of 18 cases, with statistical analysis of incidence. *Eur J Endocrinol*, 2000, 142 : 438-444.
6. EY H. Étude n° 25 – Les psychoses maniaco-dépressives. *In* : H EY. Les études psychiatriques, volume II, tome III, 1954, nouvelle édition. Perpignan, CREHEY, 2006 : 429-518.
7. EY H. Glycémie et maladies mentales : essai critique et contribution expérimentale. Thèse de médecine n° 573 (BIUM), Paris, 1926.
8. FAGLIONI A, ROY CHENGAPPA KN, SORECA I, CHANG J. Bipolar disorder and the metabolic syndrome. *CNS Drugs*, 2008, 22 : 655-669.
9. FAGIOLINI A, FRANK E, HOUCK PR et al. Prevalence of obesity and weight change during treatment in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*, 2002, 63 : 528-533.
10. FLYNN RWV, MACDONALD TM, MORRIS AD et al. The thyroid epidemiology, audit and research study : thyroid dysfunction in the general population. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89 : 3879-3884.
11. GAU CS, CHANG CJ, TSAI FJ et al. Association between mood stabilizers and hypothyroidism in patients with bipolar disorder disorders : a nested, matched case-control study. *Bipolar Disord*, 2010, 12 : 253-263.
12. GOODWIN FK, JAMISON KR. Manic-depressive illness Bipolar disorders and recurrent depression, 2nd ed. New York, Oxford University Press, 2007, 1262 pages.
13. KILBOURNE AM, BRAR JS, DRAYER RA et al. Cardiovascular disease and metabolic risk factors in male patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder. *Psychosomatics*, 2007, 48 : 412-427.
14. KIRKEGAARD C, FABER J. The role of thyroid hormones in depression. *Eur J Endocrinol*, 1998, 138 : 1-9.
15. KNIJFF EM, BREUNIS MN, VAN GEEST MC et al. A relative resistance of T cells to dexamethasone in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2006, 8 : 740-750.
16. LAZARUS JH. Hyperthyroidism. *Lancet*, 1997, 349 : 339-343.
17. MARANGELL LB, KETTER TA, GEORGE MS et al. Inverse relationship of peripheral thyrotropin-stimulating hormone levels to brain activity in mood disorders. *Am J Psychiatry*, 1997, 154 : 224-230.
18. McELROY SL, FRYE MA, HELLEMAN G et al. Prevalence and correlates of eating disorders in 875 patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2011, 128 : 191-198.
19. McINTYRE RS, DANILEWITZ M, LIAUW S et al. Bipolar disorder and metabolic syndrome : an international perspective. *J Affect Disord*, 2010, 126 : 366-387.
20. NG F, MAMMEN OK, WILTING I et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disord*, 2009, 11 : 559-595.
21. OOMEN HA, SCHIPPERIJN AJ, DREXHAGE HA. The prevalence of affective disorder and in particular of a rapid cycling of bipolar disorder in patients with abnormal thyroid function tests. *Clin Endocrinol*, 1996, 45 : 215-223.
22. POST RM, KRAMLINGER KG, JOFFE RT et al. Rapid cycling bipolar affective disorder : lack of relation to hypothyroidism. *Psychiatry Res*, 1997, 72 : 1-7.
23. PYLVÄNEN V, PAKARINEN A, KNIP M, ISOJÄRVI J. Insulin-related metabolic changes during treatment with valproate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2006, 8 : 643-648.
24. RIGALLEAU V, MASSON M, BOURGEOIS ML et al. Diabetes as result of atypical antipsychotic drugs – a report of three cases. *Diabet Med*, 2000, 17 : 484-486.
25. ROZHANAIEI-MOGHADDAM B, KATON W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder : a review. *Psychiatr Serv*, 2009, 60 : 147-156.
26. SALVADORE G, QUIROZ JA, MACHADO-VIEIRA R et al. The neurobiology of the switch process in bipolar disorder : a review. *J Clin Psychiatry*, 2010, 71 : 1488-1501.
27. SARAVANE D, FEVE B, FRANCÈS Y et al. Élaboration de recommandations pour le suivi somatique des patients atteints de pathologie mentale sévère. *Encéphale*, 2009, 35 : 330-339.
28. SCHLOTE B, NOWOTNY B, SCHAAF L et al. Subclinical hyperthyroidism : physical and mental state of patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 1992, 241 : 357-364.
29. SIMMONS RK, ALBERTI KG, GALE EA et al. The metabolic syndrome : useful concept or clinical tool ? Report of a WHO consultation. *Diabetologia*, 2010, 53 : 600-605.
30. SORECA I, LEVENSON J, LOTZ M et al. Sleep apnea risk and clinical correlates in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2012, 14 : 672-676.

31. SWARTZ HA, FAGIOLINI A. Cardiovascular disease and bipolar disorder : risk and clinical implications. *J Clin Psychiatry*, 2012, *73* : 1563-1565.
32. THOMSEN AF, KESSING LV. Increased risk of hyperthyroidism among patients hospitalized with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2005, *7* : 351-357.
33. TORKAMANI A, TOPOL EJ, SCHORK NJ. Pathway analysis of seven common diseases assessed by Genome Wide Association. *Genomics*, 2008, *92* : 265-272.
34. VALLE J, AYUSO-GUTIERREZ JL, ABRIL A, AYUSO-MATEOS JL. Evaluation of thyroid function in lithium-naïve bipolar patients. *Eur Psychiatry*, 1999; *14* : 341-345.
35. WINSA B, ADAMI HO, BERGSTROM R et al. Stressful life events and Graves'disease. *Lancet*, 1991, *338* : 1475-1479.
36. WOLTMANN E, GROGAN-KAYLOR A, PERRON B et al. Comparative effectiveness of collaborative chronic care models for mental health conditions across primary, specialty, and behavioral health care settings : systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 2012, *169* : 790-804.
37. YIM CY, SOCZYNSKA JK, KENNEDY SH et al. The effect of overweight/obesity on cognitive function in euthymic individuals with bipolar disorder. *Eur Psychiatry*, 2012, *27* : 223-228.
38. ZAGHBIB K, MILHIET V, JAMAIN S, BELLIVIER F. Santé physique et troubles bipolaires. *Ann Méd Psychol*, 2012, *170* : 56-61.

PATHOLOGIES NEUROLOGIQUES ET TROUBLES BIPOLAIRES

.....

M. Masson, F. Radat et A. Del Cul

Les pathologies neurologiques et psychiatriques gravitent dans la même constellation, celle du cerveau, « le ciel de notre corps » selon saint Augustin⁽¹⁾. L'association des troubles bipolaires aux maladies neurologiques permet de reconsidérer la vieille dialectique de l'organique et du fonctionnel qui a prévalu il y a une quarantaine d'années pour tracer la ligne de démarcation entre ces deux spécialités médicales. Aujourd'hui, la meilleure connaissance de la physiopathologie de la maladie maniaco-dépressive nous autorise à envisager cette association selon une triple perspective. Celle de la co-morbidité tout d'abord qui sous-entend l'existence possible de mécanismes étiopathogéniques communs : c'est le cas pour la migraine et les troubles bipolaires. L'association peut également révéler un lien anatomodysfonctionnel entre les entités morbides neurologique et psychiatrique : les mécanismes physiopathologiques seraient distincts, mais la situation anatomique de la pathologie neurologique provoquerait des symptômes bipolaires : comme pour certaines épilepsies et scléroses en plaques (SEP). Enfin, des lésions cérébrales peuvent induire des épisodes thymiques (maniaques ou dépressifs). Dans ce cas, on parle de troubles bipolaires secondaires à des pathologies neurologiques : comme dans certains traumatismes, tumeurs, accidents vasculaires cérébraux ou maladies infectieuses.

CO-MORBIDITÉ : MIGRAINE ET TROUBLES BIPOLAIRES

Depuis plus d'un siècle, de nombreux auteurs ont souligné l'association entre migraine et dépressivité,

perfectionnisme, répression des affects... Ces vignettes mêlent souvent la description clinique à des interprétations physiopathologiques. Dans les années 1990, se sont en revanche multipliées les études empiriques conduites avec une méthodologie stricte. Elles se sont focalisées sur l'étude de la co-morbidité entre migraine et troubles dépressifs majeurs d'une part et migraine et troubles anxieux d'autre part [35]. Plus récemment, les auteurs ont exploré l'association entre migraine et troubles bipolaires de l'humeur.

Dans la cohorte zurichoise de J. Angst, Merikangas relève une prévalence à un an de troubles bipolaires II égale à 18 p. 100 chez les migraineux avec aura et de 5,5 p. 100 chez les migraineux sans aura [28]. Dans la cohorte de Detroit, Breslau retrouve un risque de souffrir de troubles bipolaires I (odds-ratio [OR] : 7,3 [2,2-24,6]) et de troubles bipolaires II (OR : 5,2 [1,4-19,9]) significativement plus élevé chez les migraineux avec aura que chez les sujets sains. Ce résultat n'est pas retrouvé chez les migraineux sans aura [2]. Parallèlement, plusieurs études conduites en psychiatrie ont montré que la prévalence de la migraine est plus fréquente en cas de troubles bipolaires II (43 p. 100) qu'en cas de trouble bipolaire I (11 p. 100). Il insiste également sur la fréquence de l'association entre tempéraments affectifs et migraine. Enfin, en population générale, la *Canadian community health survey* (n = 36 984 sujets) a mis en évidence une prévalence plus élevée de migraine chez les sujets souffrant de trouble bipolaire que chez les autres sujets (28,4 versus 10,3 p. 100, p < 0,05) [27]. Cette étude montre que les sujets bipolaires migraineux ont un âge de début du trouble bipolaire plus précoce, une plus forte prévalence de co-morbidité pour les troubles anxieux et une plus forte prévalence d'autres co-morbidités médicales. N. Low montre, quant à elle, que les premiers épisodes

(1) Saint Augustin, *La Genèse au sens littéral en douze livres*, VII, 13, 20.

des patients bipolaires migraineux sont plus fréquemment de type dépressif [23].

On peut retenir la fréquence de la co-morbidité entre troubles bipolaires et migraine comme un fait démontré. K. Oedegaar et O. Fasmer ont même proposé que la migraine soit considérée comme un marqueur du spectre bipolaire chez les déprimés [33]. Sur le plan physiopathologique, E. Brietzke et al. [3] suggèrent que des anomalies inflammatoires touchant les cytokines (interleukine 1, interleukine 6, TNF [*tumor necrosis factor*] α) seraient communes aux troubles bipolaires et à la migraine. On retrouverait également, dans les deux entités morbides, plus de traumatismes affectifs dans l'enfance, une plus grande sensibilité de la réponse au stress et une obésité plus fréquente. Des conséquences existent aussi sur le plan thérapeutique. En effet les antidépresseurs tricycliques sont encore très souvent utilisés comme traitement de fond de la migraine, certes à des doses peu élevées, mais néanmoins susceptibles de décompenser un trouble bipolaire. En revanche, les anti-épileptiques, en particulier le valproate de sodium, peuvent être proposés comme traitement prophylactique antimigraineux chez ces patients [36].

LIEN ANATOMO-DYSFUNCTIONNEL

Épilepsies et symptômes bipolaires

De prime abord, un rapport analogique peut être évoqué entre les troubles bipolaires et les épilepsies. Griesinger (cité *in* [25]) voit dans la récurrence des accès maniaques une « forme fâcheuse de véritable épilepsie psychique ». H. Akiskal (cité *in* [25]) reprend cette comparaison à propos des troubles bipolaires à cycles rapides. À l'inverse, H. Ey considère l'épilepsie comme un « modèle de maladie mentale » [12], au sujet de l'étude de la déstructuration de la conscience. Il va même jusqu'à affirmer que « l'épilepsie est une maladie mentale car elle a une physionomie psychique et une étiopathogénie cérébrale que l'EEG a permis de préciser » [11]. Un second rapport existe entre ces deux entités morbides : celui de l'association. E. Kraepelin dit avoir observé et décrit « quelques cas peu nombreux » de crises convulsives chez des patients maniaco-dépressifs [25]. Dans sa thèse de Médecine, Lempérière [26] retrouve, dans une cohorte de 121 patients épileptiques, une forte prévalence d'hyperémotivité et d'instabilité thymique ainsi qu'une présence élective des épisodes dépressifs dans

les épilepsies temporales. Les études contemporaines objectivent une prévalence des troubles mentaux plus élevée chez les patients souffrant d'épilepsies partielles qu'en population générale. Les troubles dépressifs unipolaires (même si certains traits de mixité peuvent être retrouvés durant les épisodes, comme l'absence de tristesse, la présence d'une labilité émotionnelle ou d'une instabilité motrice) sont classiquement les plus représentés : jusqu'à 50 à 60 p. 100 des patients souffrant d'épilepsies partielles frontotemporales pharmaco-résistantes [26]. Les troubles bipolaires seraient plus rares, avec une prévalence oscillant entre 0,1 et 5 p. 100. Cependant des travaux récents, prenant en compte le concept de spectre bipolaire, comme l'étude contrôlée d'Ettinger et al. (cité *in* [26]), retrouve une prévalence des symptômes bipolaires, évalués avec le *mood disorder questionnaire* (MDQ) d'Hirschfeld, chez 12 p. 100 des patients épileptiques. Ces résultats ont été répliqués par M. Mula [30] qui retrouve une prévalence de 10 p. 100 de symptômes de la série maniaque ou hypomaniaque dans une population de 117 patients épileptiques évalués avec le MDQ. Sur un plan nosographique, les symptômes bipolaires peuvent avoir une relation chronologique directe avec la crise ; ils sont qualifiés alors de péri-ictaux ; dans le cas contraire, ils sont dits interictaux. Enfin, ils peuvent être induits par les traitements de l'épilepsie elle-même.

Symptômes bipolaires péri-ictaux

L. Calmeil a consacré sa thèse de médecine, sous la direction d'Esquirol, à l'étude de l'influence de l'épilepsie sur la production de l'aliénation mentale en fonction de son siège. Dans sa cohorte de 300 patients épileptiques, il observe que la manie peut compliquer l'épilepsie « mais beaucoup plus rarement que la démence » et il lui semble « difficile d'indiquer rigoureusement ses proportions ». À côté des « manies chroniques » (qui surviennent entre les crises), il décrit la manie qui survient immédiatement au décours de la crise convulsive : « sa durée varie ; souvent le calme est rétabli dès le quatrième jour » [5]. On peut rapprocher cette description historique des actuelles manies post-ictales. Nous avons colligé les cas cliniques publiés ces dernières années [25, 26]. Le trouble bipolaire peut précéder ou non l'épilepsie. La manie post-ictale survient après un intervalle libre de 12 à 24 heures environ avec la crise convulsive. Nishida et al. (cité *in* [26]) ont publié cinq cas de manies post-ictales. Trois patients présentaient une épilepsie frontale et deux une épilepsie temporale. Les

crises étaient partielles complexes (c'est-à-dire avec altération de la conscience) dans 40 p. 100 des cas et secondairement généralisées dans 60 p. 100 des cas. La durée moyenne de l'épisode maniaque était de 16 jours. En comparaison des troubles psychotiques post-ictaux, les manies post-ictales dureraient plus longtemps et auraient un taux plus élevé de récurrence. Souvent constatés par les neurologues, dans les unités de vidéo-électro-encéphalographie (EEG), ces manies post-ictales répondent favorablement à un traitement antipsychotique (comme la rispéridone) de durée brève et au traitement étiologique de l'épilepsie elle-même. L'existence d'un trouble bipolaire co-morbide indépendant des crises convulsives mérite d'être recherchée.

Dans certaines formes d'épilepsies (frontales antérieures et temporolimbiques notamment), les symptômes bipolaires (pleurs, euphorie, comportements désinhibés, agitation...) peuvent être exactement contemporains de la crise ; dans ce cas, ils sont dits ictaux. En cas d'épilepsie frontale antérieure impliquant le gyrus cingulaire antérieur, la crise convulsive peut s'accompagner d'agitation psychomotrice intense, avec une mimique terrifiée et agressive. Ces symptômes bipolaires disparaissent avec la crise convulsive et ne nécessitent qu'un traitement anti-épileptique.

Troubles bipolaires inter-ictaux

Sans lien chronologique avec les crises d'épilepsies, selon L. Calmeil [5] : « la manie habituelle est moins fréquente que la manie fugace qui suit les accès ; il est bien plus difficile de la caractériser ». C'est pourtant à cet exercice que se sont pliés Kudo et al. (cité *in* [25]). Ils ont comparé 13 patients épileptiques présentant des manies inter-ictales et 13 patients bipolaires de type I. Les symptômes maniaques et dépressifs étaient significativement moins intenses chez les patients épileptiques que chez les sujets bipolaires I. 8 des 13 patients épileptiques avec un trouble bipolaire interictal présentaient des cycles rapides et 10 d'entre eux gardaient entre les épisodes thymiques une humeur extrêmement labile avec une tendance à l'impulsivité et à l'instabilité comportementale. Le test de Wechsler pour adultes, réalisé seulement chez les patients épileptiques, retrouvait des résultats inférieurs à la normale. Kudo et al. suggèrent que l'épilepsie et le retard mental puissent être impliqués dans la rapidité des cycles.

Dans une population de 75 patients épileptiques pharmaco-résistants, Blumer (cité *in* [25]) a décrit,

dans le cadre d'une évaluation préchirurgicale, chez 42 malades un désordre chronique de l'humeur qu'il estime directement lié au processus épileptique : le trouble dysphorique inter-ictal. Il se caractériserait par l'association d'au moins trois des symptômes suivants : l'humeur dépressive, l'anergie, des douleurs atypiques (céphalées), des troubles du sommeil, l'anxiété, la colère, une irritabilité ou une euphorie. D'un point de vue diachronique, il faut relever une alternance dans un mois d'épisodes d'humeur dépressive, irritable ou euphorique. Ce trouble serait aggravé chez les femmes par les menstruations. Ce trouble s'intègre-t-il dans le spectre bipolaire ? M. Mula [31] propose de le considérer comme une phénoménologie de trouble bipolaire. Blumer et Mula à sa suite pensent qu'il existe des troubles de l'humeur spécifiques et induits par le processus épileptique lui-même. Si le concept de « personnalité épileptique », définie par Falret et Morel a été démantelé par Koupernik dès 1960 [4], cette hypothèse rejoint les descriptions de Minskowska [4] sur la « tendance glischroïde » des patients épileptiques : le ralentissement et la viscosité aboutiraient à une sorte de stase qui se déchargeraient dans les réactions explosives. Cette conception a été reprise par H. Ey qui voit comme « un rapport de cause à effet dans les deux pôles du caractère épileptique » [4].

Troubles bipolaires induits par les traitements de l'épilepsie

CHIRURGIE DU LOBE TEMPORAL

Kanemoto et al. (cité *in* [25]) ont rapporté, dans une cohorte de 38 patients épileptiques opérés d'une épilepsie temporale pharmaco-résistante, 5 cas de manie ou d'hypomanie un mois après l'intervention chirurgicale.

La suicidalité se situe au carrefour entre les épilepsies et le trouble bipolaire. H. Hamid et al. [16] ont publié les résultats de leur étude de suivi sur 5 ans de 396 patients épileptiques opérés. Sur 27 décès observés, 4 étaient des suicides. Le ratio de mortalité corrigé était de 13,3 (IC 95 p. 100 : 3,6-34,0). Les auteurs concluent que le suicide peut survenir après une chirurgie de l'épilepsie, même en cas de parfait de contrôle des crises.

STIMULATION VAGALE INTERMITTENTE (SVI)

L'élévation de l'humeur grâce à la SVI est connue. Elle est parfois utilisée à cette fin dans les dépressions résistantes. Klein et al. (cité *in* [25]) ont publié le premier cas de virage hypomaniaque après l'augmentation de la fréquence des stimulations sur une SVI

implantée depuis 2 ans chez une patiente épileptique émotionnellement labile. Les auteurs conseillent d'être prudent sur la fréquence de stimulation chez les patients souffrant d'un trouble de l'humeur (même sub-syndromique) et de recourir si nécessaire à la prescription d'un thymorégulateur.

R. Gerson et al. [15] ont plus récemment rapporté un cas de virage maniaque chez une patiente souffrant d'une épilepsie myoclonique juvénile après 5 jours de stimulation. Le traitement médicamenteux par valproate de sodium et la régression des symptômes maniaques ont permis la reprise de la SVI 3 semaines plus tard. R. Gerson évoque aussi une augmentation (très rare) du risque suicidaire chez les patients épileptiques bénéficiant d'une SVI.

MÉDICAMENTS ANTI-ÉPILEPTIQUES

Sur ce point, les données sont parcellaires et peu contributives. Dans la cohorte de Cockerell et al. (cité *in* [25]), les auteurs ont relevé un épisode mixte secondaire à l'introduction de la lamotrigine chez un patient épileptique et deux virages maniaques chez des patients sous vigabatrin.

Dans l'étude de M. Mula et al. [31], portant sur 143 patients épileptiques, la prévalence des troubles bipolaires n'était pas plus élevée en cas de traitement par des anti-épileptiques dépourvus de propriétés thymorégulatrices que ceux réputés en posséder. Des facteurs confondants (biais d'échantillon, propriétés neuro- et psychotrope des molécules...) interviennent peut-être dans ce genre d'études.

Qualité de vie et prise en charge

M. Mula [30] a montré dans une étude comparant la qualité de vie de 117 patients épileptiques dont 17 souffraient de symptômes maniaques ou hypomaniaques (indépendamment des données sociodémographiques) que ces derniers avaient une qualité de vie altérée (évaluée par l'échelle QUOLIE-31 [*quality of life in epilepsy*]). Ces données sont corroborées par la récente étude de C. Lau [21]. Parmi 99 patients épileptiques, 10 (soit 10,1 p. 100) présentaient des symptômes bipolaires au MDQ. Leur qualité de vie (évaluée par le QUOLIE-89) était altérée avec plus de ruptures dans les domaines familiaux, sociaux et professionnels.

Selon une acceptation plus ou moins élargie du spectre bipolaire, les symptômes thymiques peuvent s'inscrire ou non dans un trouble bipolaire. Considérer les troubles thymiques des patients épileptiques comme une phénocopie du troubles bipolaires

conforte l'hypothèse d'un lien anatomo-dysfonctionnel. Une boucle épileptogène, active dans les régions cérébrales impliquées dans la régulation émotionnelle (et donc dans la physiopathologie de la maladie maniaque-dépressive), générerait des symptômes bipolaires chez les patients épileptiques. Ces considérations nosographiques [29] ne doivent pas faire perdre de vue la nécessité d'évaluer l'état thymique des patients épileptiques afin d'assurer une prise en charge thérapeutique adaptée. Dans cette perspective, la prévention du risque suicidaire reste une priorité. La suicidalité des patients épileptiques est 5 à 10 fois supérieure à celle de la population générale [26]. L. Calmeil [5] évoquait déjà « la forte propension au suicide » des patients épileptiques. Sur le plan médicamenteux, on pourra choisir électivement les anti-épileptiques avec des propriétés thymorégulatrices : comme le valproate et ses dérivés si la polarité prédominante est maniaque et la lamotrigine si la polarité prédominante est dépressive. Les thérapies de groupe et interpersonnelles sont sans doute d'un grand intérêt chez ces patients. Enfin, pourquoi, dans le cadre d'un bilan diagnostique de trouble bipolaire, ne pas réaliser (voire renouveler) un EEG qui reste un examen non invasif, peu coûteux et très informatif ?

Sclérose en plaques et symptômes bipolaires

De l'émoussement affectif à l'euphoria sclerotica

J. Charcot, dans sa leçon sur la symptomatologie de la sclérose en plaques (SEP) disséminées, consacre un paragraphe aux symptômes psychiques : « les facultés intellectuelles et affectives sont émoussées dans leur ensemble. Ce qui paraît dominer chez les malades, c'est une sorte d'indifférence presque stupide à l'égard de toutes choses. Il n'est pas rare de les voir tantôt rire naïvement, sans aucun motif, et tantôt, au contraire, fondre en larmes sans plus de raison. Il n'est pas rare non plus de voir éclater, au milieu de cet état de dépression mentale, des troubles psychiques qui revêtent l'une ou l'autre des formes classiques de l'aliénation mentale. L'un des malades de Valentin, habituellement mélancolique, était de temps à autre atteint du délire des grandeurs » [6].

Une trentaine d'années plus tard, Lhermitte et Guccione relatent dans leur revue de la littérature, illustrée d'un cas clinique, que chez certains malades : « le *complexus* symptomatique de la mélancolie peut se

trouver au complet dans la sclérose en plaques, surtout à son stade initial. Il est même des cas où la maladie peut se présenter sous le masque de la manie aiguë » [22]. Ils rappellent que Dupré décrit chez ces patients « un puérilisme mental », « ils passent sans transition des rires aux larmes. L'émotivité est excessive ; elle se manifeste par une exagération du tremblement, des crises de larmes parfois inextinguibles ». Si ces auteurs admettent que les troubles psychiques, dans la SEP, s'expliquent par la localisation corticale du processus pathologique, ils pensent que les crises « de pleurer et de rire spasmodiques vrais » de leur malade sont liées à des altérations des noyaux gris de la base. Quant à l'étude des « états d'âme particuliers », ils relèguent cela aux psychiatres...

Quinze ans plus tard, Cottrell (psychiatre à Richmond, Virginie) et Wilson (neurologue à Londres) relèvent pourtant le défi. Dans leur remarquable étude de 100 cas de malades atteints de SEP, ils précisent que la symptomatologie mentale peut être subdivisée en atteintes intellectuelles (« en comparaison négligeable ») et en troubles émotionnels. Ils formulent le souhait que l'étude des troubles mentaux dans la SEP apporte un éclairage sur la physiologie cérébrale. Au sein de leur cohorte, ils désignent par *euphoria sclerotica* l'état émotionnel de 63 patients qui se caractérise par [7] : la gaité, la joie, la décontraction, avec une absence d'anxiété et de tension, associées à un optimisme excessif voire à une croyance irréaliste en une guérison possible (*spes sclerotica*). Treize patients présentent un état émotionnel qualifié de *dysphoria* (sentiment d'épuisement psychique, tristesse, sensation de malaise et d'inquiétude) et 25 malades passent d'un état d'humeur à l'autre (dont 13 très rapidement). Enfin, 2 patients sont jugés indifférents. Ils proposent de baptiser *eutonia sclerotica* le sentiment de bien-être physique ressenti (par 84 p. 100 des patients) aussi bien au début de la maladie qu'à un stade très évolué. Selon ces auteurs, si la spécificité quasi pathognomonique du rire et des pleurs des malades atteints de SEP est bien connue, on prête souvent moins d'attention au passage de l'un à l'autre de ces deux états émotionnels. Ils constatent que 96 p. 100 des malades présentent une hyperréactivité émotionnelle (*emotional overactivation*) dont une grande majorité (87 p. 100) des patients sont conscients. Les auteurs étudient le rapport entre l'expression émotionnelle et le ressenti. Ils le jugent congruent dans 34 p. 100 des cas et non-congruent dans 48 p. 100 (dans 18 p. 100 des cas il est variable ou non analysable). Enfin, ils s'interrogent sur l'étiopathogénèse de ces symptômes affectifs. Ils supposent que la SEP doit toucher également le centre

cérébral des sensations (*feeling-center*) selon un mécanisme physiopathologique qu'ils ignorent.

De l'*euphoria sclerotica* aux symptômes bipolaires

Au fil des décennies, avec l'avènement des thérapeutiques de la SEP (corticoïdes, interférons, immunosuppresseurs et immunomodulateurs) et l'amélioration du pronostic, la prévalence de l'*euphoria sclerotica* a progressivement diminué pour toucher aujourd'hui 9 à 13 p. 100 des patients atteints de SEP [34]. Ce concept clinique, forgé par S. Cottrell et S. Wilson a été validé par l'étude d'I. Fishman et al. [14]. Leur analyse en cluster a montré que le facteur euphorie/désinhibition (présent chez près de 10 p. 100 de leurs 75 patients) était associé aux SEP secondairement progressivement, à la pauvreté de l'*insight*, à une faible amabilité, au déficit cognitif et à la détresse des aidants. Les études d'imagerie cérébrale (IRM anatomique) réalisées chez des patients présentant une *euphoria sclerotica* peuvent retrouver un élargissement des ventricules, une atrophie cortico-corticale et une surreprésentation des hypersignaux T2 dans les régions frontales [34]. L'hypothèse d'une dysconnectivité entre le cortex orbitofrontal et les structures temporolimbiques par atteinte de la substance blanche a été avancée [20].

Parallèlement, dans le champ des troubles bipolaires, l'étude contrôlée d'imagerie fonctionnelle (tractographie par tenseur de diffusion) de F. Benedetti et al. [1] a objectivé des atteintes de la gaine de myéline et une altération bilatérale de l'intégrité des faisceaux de substance blanche reliant le cortex cingulaire subgénéral et les amygdales ainsi que des faisceaux connectant les différentes régions (subgénérale, supragénérale et postérieure) du cortex cingulaire, impliquées dans la régulation des émotions (le *feeling-center* que recherchaient S. Cottrell et S. Wilson). Ces auteurs avancent l'hypothèse d'une anomalie de la myélinisation dans le développement cérébral par une hypo-activation génétique. Enfin, ils soulignent la moindre altération des gaines de myéline chez les patients bipolaires traités par lithium comparativement aux malades sous anti-épileptiques, antidépresseurs ou antipsychotiques. Une dimension promyélinisante des sels de lithium est possible. D'autres études seront nécessaires pour valider ou non cette hypothèse.

Dans cette perspective, M. Kosmidis et al. [15] s'interrogent sur une possible vulnérabilité génétique commune entre les deux pathologies...

Le lien entre les troubles bipolaires et la SEP est en effet bidirectionnel. La SEP est sur-représentée chez les patients souffrant de troubles psychiatriques (0,83 p. 100) par rapport à la population générale (0,053 p. 100) [10]. Et la morbidité psychiatrique des patients souffrant de SEP est supérieure à celle de la population générale : le risque de développer un épisode dépressif majeur est deux fois supérieure ; la prévalence des symptômes et troubles bipolaires serait également plus élevée [34]. Outre les corticoïdes, des traitements utilisés dans la SEP peuvent induire des virages de l'humeur (comme le baclofène, le dantrolène, la tizanidine) [20].

Enfin, B. El Moutawakil et al. [10] rappellent, par la publication de leur deux cas cliniques, qu'un accès maniaque peut révéler une SEP ou survenir au cours de l'évolution de la maladie.

Une évaluation psychopathologique attentive est nécessaire tout au long de l'évolution de la SEP. Parallèlement, l'IRM encéphalique fait partie du bilan diagnostique d'un trouble bipolaire débutant.

TROUBLES BIPOLAIRES SECONDAIRES

Si les épisodes dépressifs secondaires aux pathologies neurologiques sont assez fréquents, les manies secondaires sont rares et les troubles bipolaires (impliquant une cyclicité) exceptionnels [39]. La plupart des publications dans ce domaine sont des rapports de cas ou des séries de cas. Les revues de ce genre de travaux sont informatives mais peu exploitables d'un point de vue scientifique pour des raisons méthodologiques évidentes ; elles offrent cependant la possibilité d'esquisser des hypothèses physiopathologiques. Hrauthammer et Klerman (cité *in* [39]) ont proposé des critères permettant de différencier les manies secondaires des primaires : un lien chronologique étroit entre la survenue de la lésion cérébrale et la manie, l'absence d'antécédents familiaux et personnels thymiques et un âge de début tardif. La littérature rapporte plusieurs origines possibles pour les manies secondaires : traumatiques, tumorales, vasculaires et infectieuses. Sur le plan thérapeutique, la prise en charge associe le traitement étiologique (de la lésion cérébrale) et celui de la manie.

Traumatismes craniocérébraux

Dans leur revue de 66 études (avis d'experts et séries de cas), E. Kim et al. [18] ont identifié des

caractéristiques cliniques non spécifiques de la manie secondaire à un traumatisme crâniocérébral : l'insomnie, les troubles du jugement, la mégalomanie, l'accélération du discours, l'irritabilité, l'hyperactivité et la désinhibition sexuelle. L'incidence de ces manies serait de 9,1 p. 100 et leur prévalence varie de 0,83 à 22,2 p. 100 selon les séries. Certains facteurs de risque ont été mis en avant : l'amnésie post-traumatique prolongée, les crises convulsives, les atteintes multifocales, les lésions frontales, orbitofrontales et temporales, l'hémisphère non dominant (droit le plus souvent).

Tumeurs cérébrales

On ne dispose que de quelques cas publiés (5 selon H. Verdoux et M. Bourgeois [39] entre 1942 et 1995) de manies secondaires à une tumeur cérébrale. Il semble que l'hémisphère droit (non dominant) soit sur-représenté. Cette latéralité sur l'hémisphère non dominant peut être rapprochée d'études récentes d'imagerie cérébrale fonctionnelle. Ainsi l'étude contrôlée de S. Torrisi et al. [38] a-t-elle montré, chez 20 patients bipolaires de type I euthymiques, une hyperconnectivité fonctionnelle entre l'amygdale droite, le cortex préfrontal ventrolatéral droit et le cortex cingulaire. Cette activité synchrone droite dans le réseau qui régule les émotions pourrait être un biomarqueur d'imagerie cérébrale fonctionnelle, trait du trouble bipolaire de type I.

Accidents vasculaires cérébraux

Dans une récente revue, C. Santos et al. [37] ont retenu 32 publications rassemblant 49 cas de manie vasculaire. Le patient type est un homme, sans antécédents psychiatriques familiaux ni personnels, avec au moins un facteur de risque vasculaire mais sans atrophie sous-corticale, qui a présenté un infarctus cérébral droit.

Le DSM-IV-TR (293.83) a défini les critères de la manie vasculaire comme suit :

- une perturbation significative et une persistante de l'humeur dans le sens de l'élévation ou de l'irritabilité ;
- un lien suffisant (examen clinique, anamnèse, examens biologiques) peut être fait entre l'accident vasculaire cérébral et la survenue de la manie ;
- cette exaltation de l'humeur n'est pas explicable par un autre trouble mental ;
- cette manie ne survient pas exclusivement au cours d'une phase de confusion mentale ;

– les symptômes ont un retentissement fonctionnel important.

Selon C. Wijeratne et G. Malhi [40], on pourrait retenir comme critère diagnostique assez solide de la manie vasculaire un âge de début supérieur à 50 ans (éventuellement associé à des données issues de l'imagerie cérébrale et des évaluations neuropsychologiques, bien que ces éléments ne soient pas spécifiques).

Maladies infectieuses

Historiquement, le diagnostic différentiel entre le syndrome moriatique de la syphilis tertiaire et la manie a pu être évoqué. Plus récemment, des tableaux maniformes ont été décrits dans les encéphalopathies virales, notamment dans l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [39].

Une série de 19 cas de manie secondaire à l'infection par le VIH a été publiée par une équipe de psychiatrie de liaison australienne [9], observés sur 29 mois. Pendant cette période, la prévalence des manies secondaires était de 1,2 p. 100 chez les patients séropositifs pour le VIH et de 4,3 p. 100 pour les patients avec un SIDA déclaré. Les symptômes psychiatriques ne permettaient pas de distinguer manie primaire et manie secondaire, de même que les anomalies non spécifiques à l'IRM anatomique (hypersignaux T2 périventriculaires). En revanche, sur les 15 patients suivis : 2 ont présenté ultérieurement une seconde manie et 2 un épisode dépressif ; 5 ont développé des troubles cognitifs et pour 2 d'entre eux une évolution vers un syndrome démentiel a été observée.

L'étude ougandaise d'E. Nakimuli-Mpungu et al. [32] relate 61 cas de manies secondaires à une infection par le VIH. Comparé aux personnes séronégatives (pour le VIH) présentant des épisodes maniaques, les patients séropositifs présentent des manies à un âge plus avancé, avec davantage de troubles cognitifs et un niveau d'études moins élevé. Dans cet échantillon, les femmes sont les plus touchées. Dans ces formes secondaires, les symptômes maniaques sont plus intenses : notamment l'irritabilité, l'agressivité, la logorrhée, les idées délirantes, les hallucinations auditives. Enfin la plupart des patients ont un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 350/mm³, lors du déclenchement de l'accès maniaque.

CONCLUSION

Le DSM-5 (www.dsm5.org) a remplacé le sous-type des troubles bipolaires « dus à » une affection

médicale (DSM-IV-TR) par celui des troubles bipolaires « associés à » une autre affection médicale. Ce glissement sémantique nous semble mieux rendre compte de la complexité des rapports entre les pathologies neurologiques et les troubles bipolaires. Il élargit le champ des hypothèses explicatives sous-jacentes sans se limiter au seul lien causal. Cette réflexion sur les associations de certaines pathologies neurologiques aux troubles bipolaires nous autorise à envisager un dépassement de la classique dichotomie entre l'organique et le fonctionnel au profit d'une nouvelle conception des troubles mentaux (et bipolaires en particulier) compris comme des anomalies dysfonctionnelles dans les réseaux cérébraux (en lien avec des troubles de la migration, de la myélinisation, de la connectivité neuronale anatomique ou fonctionnelle). Mais il convient, pour prolonger la métaphore augustiniennne, de garder la modestie de l'astrophysicien devant les perspectives infinies que nous cachent encore l'univers du cerveau.

RÉFÉRENCES

1. BENEDETTI F, ABSINTA M, ROCCA MA et al. Tract-specific white matter structural disruption in patients with bipolar disorders. *Bipolar Disord*, 2011, 13 : 414-424.
2. BRESLAU N, DAVIS GC, ANDRESKI P. Migraine, psychiatric disorders and suicide attempts : an epidemiologic study of young adults. *Psychiatry Res*, 1991, 37 : 11-23.
3. BRIETZKE E, MANSUR RB, GRASSI-OLIVEIRA R et al. Inflammatory cytokines as an underlying mechanism of the comorbidity between bipolar disorder and migraine. *Med Hypotheses*, 2012, 78 : 601-605.
4. CAHIERS DE L'ASSOCIATION POUR LA FONDATION HENRI EY. Épilepsie, 2007 : 18-19.
5. CALMEIL L. De l'épilepsie étudiée sous le rapport de son siège, et de son influence sur la production de l'aliénation mentale. Thèse de Médecine, Paris, 1824.
6. CHARCOT JM. Leçons sur les maladies du système nerveux faites à la Salpêtrière, tome premier, troisième édition. Paris, Delahaye VA et Cie, 1877, 443 pages.
7. COTTREL SS, WILSON SAK. The affective symptomatology of disseminated sclerosis. A study of 100 cases. *J Neurol Psychopathol*, 1926, 7 : 1-30.
8. DISALVER SC, BENAZZI F, OEDEGAARD KJ et al. Migraine headache in affectively ill latino adults of Mexican American origin is associated with bipolarity. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2009, 11 : 302-306.
9. ELLEN SR, JUDD FK, MIJCH AM, COCKRAM A. Secondary mania in patients with HIV infection. *Aust NZ J Psychiatry*, 1999, 33 : 353-360.
10. EL MOUTAWAKIL B, SIBAI M, BOUREZQUI M et al. La psychose maniaco-dépressive comme manifestation prévalente de la sclérose en plaques. *Rev Neurol (Paris)*, 2008, 164 : 472-476.

11. EY H. Épilepsie et Épileptique. In : H Ey, P Bernard, C Brisset. Manuel de psychiatrie, 6^e éd. Paris, Masson, 1960, 1989 : 255-285.
12. EY H. Étude n° 26 épilepsie. In : Études psychiatriques. Volume II, tome III. Structure des psychoses aiguës et déstructuration de la conscience. Perpignan, CREHEY, 2006 : 519-652.
13. FASMER OB, OEDEGAARD KJ. Clinical characteristics of patients with major depressive disorders and comorbid migraine. *World J Biol Psychiatry*, 2001, 2 : 149-155.
14. FISHMAN I, BENEDICT RH, BAKSHI R et al. Construct validity and frequency of euphoria sclerotic in multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2004, 16 : 350-356.
15. GERSON R, MURRAY E, PRICE B et al. Mania following vagus nerve stimulation : a case report and review of the literature. *Epilepsy Behav*, 2011, 20 : 138-140.
16. HAMID H, DEVINSKY O, VICKREY BG et al. Suicide outcomes after respective epilepsy surgery. *Epilepsy Behav*, 2011, 20 : 462-464.
17. JETTE N, PATTEN S, WILLIAMS J et al. Comorbidity of migraine and psychiatric disorders : a national population-based study. *Headache*, 2008, 48 : 501-516.
18. KIM E, LAUTERBACH EC, REEVES RR et al. Neuropsychiatric complications of traumatic brain injury : a critical review of the literature (a report by the ANPA committee on research). *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2007, 19 : 106-127.
19. KOSMIDIS MH, BOZIKAS VP, GIANNOULI et al. Familial comorbidity of bipolar disorder and multiple sclerosis : genetic susceptibility, coexistence or causal relationship ? *Behav Neurol*, 2012, 25 : 341-349.
20. LACOVIDES A, ANDREAOLAKIS E. Bipolar disorder and resembling special psychopathological manifestations in multiple sclerosis : a review. *Curr Opin Psychiatry*, 2011, 24 : 336-40.
21. LAU C, ETTINGER AB, HAMBURGER S et al. Do mood instability symptoms in epilepsy represent formal bipolar disorder ? *Epilepsia*, 2012, 53 : e37-40.
22. LHERMITTE J, GUCCIONE A. De quelques symptômes et lésions rares dans la sclérose en plaques : troubles mentaux, pleurer et rire spasmodiques, la sclérose corticale disséminée, les scléroses épendymaire et périépendymaire. *Encéphale*, 1910, 5^e année : 257-275.
23. LOW NC, DU FORT GG, CERVANTES P. Prevalence, clinical correlates, and treatment of migraine in bipolar disorder. *Headache*, 2003, 43 : 940-949.
24. MAHMOOD T, ROMANS S, SILVERSTONE T. Prevalence of migraine in bipolar disorder. *J Affect Disord*, 1999, 52 : 239-241.
25. MASSON M, BOURGEOIS ML. Les troubles bipolaires de l'humeur et l'épilepsie : une revue de la littérature. *Ann Méd Psychol*, 2005, 163 : 410-419.
26. MASSON M, BOURGEOIS ML. Troubles bipolaires de l'humeur et épilepsie : une discussion à partir de deux cas cliniques. *Ann Méd Psychol*, 2007, 165 : 529-535.
27. MCINTYRE RS, KONARSKI JZ, WILKINS K et al. The prevalence and impact of migraine headache in bipolar disorder : results from the Canadian Community Health Survey. *Headache*, 2006, 46 : 973-982.
28. MERIKANGAS KR, STEVENS DE, ANGST J. Psychopathology and headache syndromes in the community. *Headache*, 1994, 34 : S17-S22.
29. MULA M. The clinical spectrum of bipolar symptoms in epilepsy : a critical reappraisal. *Postgrad Med*, 2010, 122 : 17-23.
30. MULA M, JAUCH R, CAVANNA A et al. Manic/hypomanic symptoms and quality of life measures in patients with epilepsy. *Seizure*, 2009, 18 : 530-532.
31. MULA M, SCHMITZ B, JAUCH R et al. On the prevalence of bipolar disorder in epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2008, 13 : 658-661.
32. NAKIMULI-MPUNGU E, MUSISI S, MPUNGU SK, KATABIRA E. Primary mania versus HIV-related secondary mania in Uganda. *Am J Psychiatry*, 2006, 163 : 1349-1354.
33. OEDEGAARD KJ, FASMER OB. Is migraine in unipolar depressed patients a bipolar spectrum trait ? *J Affect Disord*, 2005, 84 : 233-242.
34. PAPARRIGOPOULOS T, FERENTINOS P, KOUZOUPIA A et al. The neuropsychiatry of multiple sclerosis : focus on disorders of mood, affect and behaviour. *Int Rev Psychiatry*, 2010, 22 : 14-21.
35. RADAT F, SWENDEN J. Psychiatric comorbidity in migraine : a review. *Cephalalgia*, 2005, 25 : 165-178.
36. RADAT F, KALAYDIAN A, MERIKANGAS K. Psychiatric comorbidity in migraine. In : J Schoenen, D Dodick, P Sandor. Comorbidity in migraine. Oxford, Wiley-Blackwell, 2011.
37. SANTOS CO, CAEIRO L, FERRO JM, FIGUEIRA ML. Mania and stroke : a systematic review. *Cerebrovasc Dis*, 2011, 32 : 11-21.
38. TORRISSI S, MOODY TD, VIZUETA N et al. Differences in resting corticolimbic functional connectivity in bipolar I euthymia. *Bipolar Disord*, 2013, 15 : 156-166.
39. VERDOUX H, BOURGEOIS M. Manies secondaires à des pathologies organiques cérébrales. *Ann Méd Psychol*, 1995, 153 : 161-168.
40. WIJERATNE C, MALHI GS. Vascular mania : an old concept in danger of sclerosing ? A clinical overview. *Acta Psychiatr Scand*, 2007, 404 : S35-S44.

LA DIMENSION DOULOUREUSE DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE

.....

É. Olié et P. Courtet

Le trouble bipolaire est une pathologie psychiatrique hautement co-morbide tant sur le plan psychiatrique que sur le plan somatique. Après avoir exposé les principales données de la littérature sur les pathologies algiques chez les patients maniacodépressifs (hormis la pathologie migraineuse traitée au chapitre 40), nous aborderons le lien entre douleur psychologique et trouble bipolaire. Nous nous interrogerons sur la place de la sensibilité à la douleur en tant que dimension discriminante entre trouble unipolaire et bipolaire. Enfin, nous exposerons la complexité de la prise en charge thérapeutique des patients bipolaires présentant une pathologie douloureuse.

ASSOCIATION ENTRE PATHOLOGIE ALGIQUE ET TROUBLE BIPOLAIRE

Les plaintes algiques sont fréquentes dans les troubles affectifs. Toutefois la littérature portant sur le lien entre douleur et trouble bipolaire reste peu développée. Les sujets souffrant de trouble bipolaire rapportent significativement plus de dorsalgies que les sujets sains (15,4 versus 10 p. 100) [20]. D'autre part, des arthralgies sont plus souvent diagnostiquées par les médecins généralistes chez les sujets souffrant de trouble bipolaire comparativement à la population générale [17]. On ne peut exclure que ces données soient en partie expliquées par la plus grande fréquence des épisodes dépressifs en population clinique qu'en population générale. Cependant, une étude épidémiologique portant sur plus de 40 000 sujets a démontré que les patients souffrant de troubles bipolaires rapportaient un handicap fonctionnel en lien avec des plaintes algiques plus important que les

patients déprimés ou anxieux, eux-mêmes plus gênés par la douleur que la population générale [17].

Existe-t-il un substrat neurobiologique responsable du trouble affectif et d'une modification de la perception de l'information douloureuse ? Il est intéressant de noter une association entre trouble bipolaire et fibromyalgie [1]. Les sujets souffrant de fibromyalgie ont 153 fois plus de risque de présenter un trouble bipolaire en comparaison de sujets non fibromyalgiques [4]. Les patients atteints de trouble bipolaire présentent des modifications du métabolisme des régions préfrontales et limbiques [19] ce qui n'est pas le cas des patients fibromyalgiques par rapport à des témoins [31]. Contrairement aux patients souffrant de fibromyalgie, le taux cérébrospinal de neurokinine est normal chez les sujets bipolaires [21].

QUELLE EST LA PLACE DE LA DOULEUR PSYCHOLOGIQUE ET SOCIALE DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE ?

Les répercussions socioprofessionnelles et familiales du trouble bipolaire sont nombreuses : 40 p. 100 des patients sont sans emploi et ils présentent 3 fois plus de divorce qu'en population générale. Les patients bipolaires sont fortement exposés à des événements de vie en lien avec un sentiment de rejet, d'exclusion ou de perte. Ces expériences sont source de douleur sociale, une dimension qui repose sur les mêmes substrats neurobiologiques que la douleur physique [13].

La sensibilité prolongée au rejet social est une caractéristique de la dépression atypique. Ce type de

dépression, définie aussi par une hyperphagie et hypersomnie ainsi que la sensation de membres de plomb, est plus fréquemment retrouvée chez les patients déprimés bipolaires qu'unipolaires. Les patients présentant des symptômes dépressifs atypiques ont 3,6 fois plus souvent un trouble bipolaire que ceux n'en ayant pas [2]. Une autre étude a estimé que 72 p. 100 des patients rapportant des symptômes dépressifs atypiques souffraient d'un trouble du spectre bipolaire [25]. D'autre part, la dépression atypique elle-même est associée aux douleurs chroniques [7].

Une étude a tenté de mieux déterminer la sensibilité au rejet social lors de la dépression bipolaire. Soixante-sept patients bipolaires déprimés ont été évalués quant à l'intensité de leur sensibilité à la douleur psychique (trait et état) ainsi que sur leurs expériences douloureuses. La majorité des patients rapportaient une sensibilité intense au rejet. La sensibilité au rejet « état » était un facteur prédictif de survenue de douleur physique contrairement à la sensibilité « trait ». La sensibilité « état » était corrélée à l'intensité de la dépression et à l'existence de douleurs physiques telles que céphalées, douleurs thoraciques et douleurs diffuses. La sensibilité au rejet « trait » n'était pas corrélée à l'intensité de la dépression, mais elle était associée à l'existence de douleurs thoraciques lors de la dépression. Le sexe et le niveau d'anxiété étaient des facteurs prédictifs de la sensibilité « trait » [12].

Le rejet social est source de douleur psychologique, un élément au cœur de la crise suicidaire selon E. Shneidman [28]. Or les patients bipolaires sont à haut risque de conduites suicidaires : la majorité des patients font au moins une tentative de suicide et 10 à 15 p. 100 meurent par suicide. Considérer la douleur psychologique ou sociale chez les patients bipolaires pourrait permettre de mieux comprendre le risque accru de conduites suicidaires. Une sensibilité accrue au rejet social entretenue par l'exposition plus fréquente à l'adversité environnementale, source de douleur psychique, feraient le lit des comportements suicidaires.

LA SENSIBILITÉ À LA DOULEUR PERMET-ELLE DE DISTINGUER LE TROUBLE BIPOLAIRE DU TROUBLE UNIPOLAIRE ?

Il est largement admis que le délai diagnostique du trouble bipolaire est trop long, ce qui péjore le

pronostic. Cela est souvent en lien avec une méconnaissance du trouble bipolaire au profit du trouble dépressif majeur. Il est primordial de favoriser les moyens aidant au diagnostic différentiel ; l'évaluation de la douleur et de sa perception doit être considérée.

Comparativement aux patients unipolaires, les patients bipolaires rapportent significativement moins de plaintes musculosquelettiques (notamment algiques) à l'échelle de Hamilton-anxiété [24]. Certains auteurs ont suggéré que la présence d'une symptomatologie migraineuse chez les patients unipolaires pouvait être un trait du spectre bipolaire [22]. Une étude a rapporté que la latéralisation prédominante de la symptomatologie migraineuse était associée à la nature du trouble affectif présenté chez 102 patients déprimés. Les migraines étaient préférentiellement latéralisées à droite chez les patients unipolaires et à gauche pour les patients bipolaires [14].

En comparaison de patients bipolaires, les patients unipolaires seraient plus sensibles à la douleur lors d'une dépression [8] et le *pattern* de réponse lors de tâches expérimentales serait différent chez les hommes [9]. Lors d'un train de stimuli thermiques, les sujets unipolaires ont plus de difficultés à discriminer les signaux douloureux que les sujets sains. La perception des stimuli, qu'ils soient douloureux ou non, est similaire entre les patients souffrant d'un trouble bipolaire et les sujets sains. Les deux groupes de patients ne diffèrent pas entre eux en termes de perception sensorielle. Comparativement aux sujets sains, la réponse comportementale aux stimuli est réduite chez les patients unipolaires pour tout type de stimulus alors que, chez les patients bipolaires, elle est réduite uniquement pour les stimuli non douloureux [11]. Des travaux ultérieurs doivent être menés car certains facteurs influençant la réponse à la douleur n'ont pas été contrôlés dans ces études (le sex-ratio ou l'état thyroïdien des sujets notamment).

ASSOCIATION ENTRE DOULEUR ET TROUBLE BIPOLAIRE SOUS L'ANGLE DES TRAITEMENTS

Effet antalgique des traitements thymorégulateurs

Le traitement de référence du trouble bipolaire repose sur les sels de lithium [6] dont l'effet sur le système de la douleur est actuellement démontré,

notamment dans les douleurs neuropathiques [29]. Le lithium entraînerait une réduction de la perception de la douleur et une augmentation de la tolérance à la douleur comme en témoigne un cas récemment rapporté de syndrome de loge sans douleur chez un patient bipolaire traité par lithium [23]. Cela pourrait être en lien avec le système opioïdérique. En effet, le lithium réduit la tolérance et la dépendance à la morphine [3] et son administration chronique majore l'expression des récepteurs μ opioïdériques au niveau cérébral chez le rat [10]. Il a été aussi démontré que le lithium réduit l'hyperalgésie thermique et mécanique dans un modèle animal de douleur neuropathique. La naloxone, antagoniste opioïdérique, limite cet effet antalgique observé avec le lithium si elle est préalablement injectée [5].

D'autres molécules utilisées comme thymorégulateurs auraient aussi un effet antalgique. Par exemple, certains anticonvulsivants ont fait la preuve de leur efficacité en ce qui concerne les douleurs neuropathiques et la migraine (carbamazépine, acide valproïque). L'olanzapine, antipsychotique de seconde génération a aussi montré une efficacité dans la prise en charge des migraines [27]. Inversement, une étude contrôlée randomisée portant sur l'aripiprazole comme traitement de maintien chez des enfants bipolaires fait part que 30 p. 100 des enfants ont rapporté des céphalées lors du traitement [15]. En outre, l'apparition de douleurs musculaires en lien avec l'administration de quétiapine a été rapportée chez une jeune femme bipolaire sans lien avec un syndrome extrapyramidal et en l'absence de signes clinico-biologiques de rhabdomyolyse [16].

L'analyse des voies de la douleur et des troubles de l'humeur pourrait-elle nous guider vers de nouvelles prises en charge thérapeutique communes ? Citons les données récentes de l'intérêt thérapeutique de la kétamine, molécule connue pour ses propriétés antalgiques, dans la prise en charge de la dépression bipolaire [32].

Problématique de la prescription des antalgiques chez les patients bipolaires

Le trouble bipolaire étant associé à la survenue de douleurs, les patients sont plus enclins à prendre des traitements antalgiques, ce qui n'est pas sans poser problème. Tout d'abord, les alternatives thérapeutiques peuvent être limitées chez les patients traités par lithium. Le risque de toxicité est accru lors de l'association d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Les opiacés sont responsables d'une euphorie chez les sujets sains. D'autre part, si les rats hyporéactifs en raison de stress sont un modèle de dépression, alors les rats sensibilisés à la morphine étant résilients vis-à-vis de ces stress, ils peuvent être un modèle de manie. L'administration au long cours de lithium et de carbamazépine chez ces rats restaure une sensibilité au stress [18]. Mais peu d'études ont porté sur l'effet des opiacés sur l'évolution du trouble bipolaire. Un cas de manie induite par le tramadol a été rapporté [30]. L'hypothèse est l'effet de type antidépresseur de cette molécule, du fait d'un blocage de la noradrénaline et de la sérotonine. Une étude récente a mis en évidence que 27 p. 100 des patients bipolaires ayant reçu des antalgiques opiacés ont fait un virage maniaque de l'humeur [26].

Les patients bipolaires dont la plainte algique est modérée à sévère ont 2 fois plus de risque de présenter une co-morbidité addictive ou anxieuse [17]. La prise en charge de la dimension douloureuse pourrait permettre de réduire la survenue de telles co-morbidités qui péjorent le pronostic du trouble de l'humeur. Cependant, la prescription d'opiacés comporte un risque de mésusage du traitement, en raison de la forte prévalence des conduites addictives chez les patients bipolaires.

CONCLUSION

Contrairement à l'abondante littérature sur douleur et trouble dépressif majeur, peu de données sont disponibles sur le lien entre douleur et trouble bipolaire. Pourtant, les patients maniaco-dépressifs sont plus vulnérables aux co-morbidités (psychiatriques et somatiques) dont la dimension douloureuse ne peut être sous-estimée. La douleur peut interférer sur le fonctionnement global du patient et mettre en péril son équilibre thymique. La prise en compte du phénomène douloureux chez les patients bipolaires peut apporter une meilleure compréhension de la physiopathologie de ce trouble de l'humeur et ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques.

RÉFÉRENCES

1. AARON LA, BRADLEY LA, ALARCON GS et al. Psychiatric diagnoses in patients with fibromyalgia are related to health care-seeking behavior rather than to illness. *Arthritis Rheum*, 1996, 39 : 436-445.
2. AGOSTI V, STEWART JW. Atypical and non-atypical subtypes of depression : comparison of social functioning,

- symptoms, course of illness, co-morbidity and demographic features. *J Affect Disord*, 2001, *65* : 75-79.
3. ALBORZI A, MEHR SE, REZANIA F et al. The effect of lithium chloride on morphine-induced tolerance and dependence in isolated guinea pig ileum. *Eur J Pharmacol*, 2006, *545* : 123-128.
 4. ARNOLD LM, HUDSON JI, KECK PE et al. Co-morbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry*, 2006, *67* : 1219-1225.
 5. BANAFSHE HR, MESDAGHINIA A, ARANI MN et al. Lithium attenuates pain-related behavior in a rat model of neuropathic pain : possible involvement of opioid system. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, *100* : 425-430.
 6. BRUNELLO N, TASCEDDA F. Cellular mechanisms and second messengers : relevance to the psychopharmacology of bipolar disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2003, *6* : 181-189.
 7. DAVIDSON JR. A history of the concept of atypical depression. *J Clin Psychiatry*, 2007, *68 (Suppl. 3)* : 10-15.
 8. DAVIS GC, BUCHSBAUM MS. Pain sensitivity and endorphins in functional psychoses. *Mod Probl Pharmacopsychiatry*, 1981, *17* : 97-108.
 9. DAVIS GC, BUCHSBAUM MS, BUNNEY WE JR. Analgesia to painful stimuli in affective illness. *Am J Psychiatry*, 1979, *136* : 1148-1151.
 10. DE GANDARIAS JM, ACEBES I, ECHEVARRIA E et al. Lithium alters mu-opioid receptor expression in the rat brain. *Neurosci Lett*, 2000, *279* : 9-12.
 11. DWORKIN RH, CLARK WC, LIPSITZ JD. Pain responsivity in major depression and bipolar disorder. *Psychiatry Res*, 1995, *56* : 173-181.
 12. EHNVAL A, MITCHELL PB, HADZI-PAVLOVIC D et al. Pain and rejection sensitivity in bipolar depression. *Bipolar Disord*, 2011, *13* : 59-66.
 13. EISENBERGER NI. The pain of social disconnection : examining the shared neural underpinnings of physical and social pain. *Nat Rev Neurosci*, 2012, *13* : 421-434.
 14. FASMER OB, OEDEGAARD KJ. Laterality of pain in migraine with co-morbid unipolar depressive and bipolar II disorders. *Bipolar Disord*, 2002, *4* : 290-295.
 15. FINDLING RL, YOUNGSTROM EA, McNAMARA NK et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled long-term maintenance study of aripiprazole in children with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 2012, *73* : 57-63.
 16. FOUNTOLAKIS KN, IACOVIDES A, KAPRINIS SG, KAPRINIS GS. Diffuse muscle pain with quetiapine. *Br J Psychiatry*, 2003, *182* : 81.
 17. GOLDSTEIN BI, HOUCK PR, KARP JF. Factors associated with pain interference in an epidemiologic sample of adults with bipolar I disorder. *J Affect Disord*, 2009, *117* : 151-156.
 18. GRAPPI S, MARCHESI G, SECCI ME et al. Morphine sensitization as a model of mania : comparative study of the effects of repeated lithium or carbamazepine administration. *Pharmacol Biochem Behav*, 2011, *99* : 749-758.
 19. HOSOKAWA T, MOMOSE T, KASAI K. Brain glucose metabolism difference between bipolar and unipolar mood disorders in depressed and euthymic states. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009, *33* : 243-250.
 20. KILBOURNE AM, CORNELIUS JR, HAN X et al. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2004, *6* : 368-373.
 21. LIEB K, TREFFURTH Y, BERGER M, FIEBICH BL. Substance P and affective disorders : new treatment opportunities by neurokinin 1 receptor antagonists? *Neuropsychobiology*, 2002, *45 (Suppl. 1)* : 2-6.
 22. OEDEGAARD KJ, ANGST J, NECKELMANN D, FASMER OB. Migraine aura without headache compared to migraine with aura in patients with affective disorders. *J Headache Pain*, 2005, *6* : 378-386.
 23. OH LS, LEWIS PB, PRASARN ML et al. Painless, atraumatic, isolated lateral compartment syndrome of the leg : an unusual triad of atypical findings. *Am J Orthoped (Belle Mead)*, 2010, *39* : 35-39.
 24. PERLIS RH, BROWN E, BAKER RW, NIERENBERG AA. Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials. *Am J Psychiatry*, 2006, *163* : 225-231.
 25. PERUGI G, AKISKAL HS, LATTANZI L et al. The high prevalence of "soft" bipolar (II) features in atypical depression. *Compr Psychiatry*, 1998, *39* : 63-71.
 26. SCHAFFER CB, NORDAHL TE, SCHAFFER LC, HOWE J. Mood-elevating effects of opioid analgesics in patients with bipolar disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2007, *19* : 449-452.
 27. SCHREIBER S, GETSLEV V, BACKER MM et al. The atypical neuroleptics clozapine and olanzapine differ regarding their antinociceptive mechanisms and potency. *Pharmacol Biochem Behav*, 1999, *64* : 75-80.
 28. SHNEIDMAN ES. *The suicidal mind*. New York, Oxford University Press, 1998.
 29. SHIMIZU T, SHIBATA M, WAKISAKA S et al. Intrathecal lithium reduces neuropathic pain responses in a rat model of peripheral neuropathy. *Pain*, 2000, *85* : 59-64.
 30. WATTS BV, GRADY TA. Tramadol-induced mania. *Am J Psychiatry*, 1997, *154* : 1624.
 31. YUNUS MB, YOUNG CS, SAEED SA et al. Positron emission tomography in patients with fibromyalgia syndrome and healthy controls. *Arthritis Rheum*, 2004, *51* : 513-518.
 32. ZARATE CA JR, BRUTSCHE NE, IBRAHIM L et al. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression : a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry*, 2012, *71* : 939-946.

PHYSIOPATHOLOGIE

.....

VULNÉRABILITÉ GÉNÉTIQUE ET TROUBLE BIPOLAIRE

.....

S. Jamain

De tout temps, l'importance de l'hérédité dans le développement des troubles bipolaires a été remarquée. Avant même les premières descriptions de la maladie, comme une seule entité nosographique par Falret et Baillarger, Lorry décrivait en 1765, dans son traité sur la mélancolie et les affections mélancoliques [25], l'hérédité parmi les cinq causes possibles de manies mélancoliques pour les différencier des mélancolies qui n'aboutissaient jamais à des manies. Puis en 1854, lors des premières descriptions des troubles bipolaires, alors appelés folies circulaires, Falret eu le mérite de faire ressortir l'importance de l'hérédité pour la production de cette « forme de folie ». Depuis, de nombreuses études ont apporté les preuves de l'existence d'une contribution génétique dans la vulnérabilité aux troubles bipolaires. Les études de jumeaux ont montré un taux de concordance, c'est-à-dire la proportion de couples de jumeaux pour lesquels les deux individus sont atteints de troubles bipolaires, d'environ 40 p. 100 chez les vrais jumeaux (jumeaux monozygotes qui partagent 100 p. 100 de leurs gènes) alors qu'il n'est que de 5 p. 100 chez les faux jumeaux (jumeaux dizygotes qui partagent 50 p. 100 leur patrimoine génétique) [16, 28]. Ces études nous permettent ainsi d'estimer une héritabilité dans les troubles bipolaires, c'est-à-dire la part de la maladie expliquée par les gènes, d'environ 60 à 80 p. 100, alors que l'effet de l'environnement contribuerait pour environ 40 p. 100 de la maladie [24].

En dépit de la forte composante génétique mise en évidence, l'identification de gènes de vulnérabilité a rencontré de nombreux problèmes. L'observation de la ségrégation de ces troubles dans les familles nous

montre que la transmission de la maladie ne correspond pas à un mode de transmission mendélien, suggérant qu'il n'existe pas un seul gène responsable de ces troubles dans les familles, mais plus vraisemblablement la combinaison de plusieurs gènes à effet variable auxquels s'ajouterait l'influence des facteurs environnementaux. De nombreuses études génétiques ont été réalisées au cours des trente dernières années afin d'identifier des gènes de vulnérabilité aux troubles bipolaires. Ces études sont initialement parties d'hypothèses précises pour aujourd'hui atteindre l'exploration du génome complet des individus malades et ce, grâce à la double révolution à la fois sur les connaissances du génome humain et sur les technologies développées pour son exploration. C'est l'ensemble de ces approches qui nous a amené aujourd'hui à une meilleure compréhension des mécanismes biologiques qui sont à l'origine des troubles bipolaires chez l'homme.

ANALYSES DE GÈNES CANDIDATS

De très nombreux gènes candidats ont été étudiés dans les troubles bipolaires. Ceux-ci pouvaient être choisis selon la fonction physiologique dans laquelle était impliquée la molécule qu'ils codaient, de leur profil d'expression ou de la région génomique dans laquelle ils étaient localisés, mais ceux pour lesquels le plus d'études ont été conduites sont probablement ceux codant des molécules impliquées directement ou indirectement dans les mécanismes d'action des psychotropes. Ainsi beaucoup d'antidépresseurs agissent-ils

sur les voies de synthèse ou de dégradation de neurotransmetteurs spécifiques, comme la sérotonine [30] ou la noradrénaline [6]. Le gène qui a probablement été le plus étudié dans les maladies psychiatriques, et en particulier dans les troubles bipolaires, est le gène *SLC6A4*, qui code le transporteur plasmique de la sérotonine. Cette molécule permet la recapture de la sérotonine de la fente synaptique après libération du neurotransmetteur, afin de recycler ce neurotransmetteur et le rendre disponible lors d'un nouveau signal à transmettre. Ce transporteur a été particulièrement étudié car un polymorphisme fréquent existe au niveau de la région promotrice de ce gène, correspondant à l'insertion ou la délétion d'une séquence de 43 nucléotides qui influe sur le taux d'expression du gène, la quantité de protéine codée et donc la capacité de capture de la sérotonine [23]. Plus de 17 études d'association ont ainsi cherché à déterminer si l'allèle portant la délétion ou celui portant l'insertion était plus fréquent chez les personnes avec un trouble bipolaire par rapport à des personnes non malades [4]. Parmi ces études, certaines montraient une fréquence significativement plus élevée de l'allèle court (absence de l'insertion) chez les personnes avec un trouble bipolaire et d'autres l'inverse. La plus grande difficulté dans ce genre d'étude est la reproductibilité des résultats d'une étude à l'autre. Néanmoins, la méta-analyse, regroupant les 1 712 patients et 2 583 témoins de ces 17 études, montrait un effet significatif avec un facteur de risque augmenté de 1,12 fois pour les individus porteurs de l'allèle court. Même s'il reste peu de doute aujourd'hui sur le fait que cet allèle puisse jouer un rôle dans la vulnérabilité aux troubles bipolaires, il faut rester prudent sur, d'une part, les conséquences pour un individu d'être porteur de cet allèle de vulnérabilité, car le risque n'augmente que très peu et d'autre part, sur la spécificité du risque apporté par cet allèle, puisque celui-ci a été associé à de nombreuses autres maladies psychiatriques.

D'autres gènes candidats, comme *COMT*, *BDNF* ou *DISC1* ont été étudiés dans les troubles bipolaires et les problématiques rencontrées pour *SLC6A4* ont également été retrouvées pour tous ces gènes [2].

ANALYSES DE LIAISON SUR L'ENSEMBLE DU GÉNOME

Face aux difficultés rencontrées pour identifier des gènes de vulnérabilité aux troubles bipolaires, des approches sans hypothèse a priori ont

été développées, avec l'idée de regarder l'ensemble du génome et de comparer soit, au sein de familles, les régions les plus fréquemment partagées par les individus malades (analyses de liaison génétique), soit, au sein de populations, les variations qui pourraient être plus fréquentes chez les personnes avec un trouble bipolaire par rapport à des populations de personnes non malades (études d'association). De nombreuses analyses de liaison ont été réalisées dans les troubles bipolaires lors desquelles en moyenne 400 marqueurs génétiques étaient analysés pour couvrir l'ensemble du génome [38]. Les résultats observés lors de ces analyses étaient rarement concordants. Deux méta-analyses qui incluaient peu d'études en commun ont respectivement analysé les données de 14 études regroupant 1 733 patients issus de 559 familles pour la première [37] et de 18 études regroupant les données de 5 179 sujets issus de 1 067 familles pour la seconde [29]. En dépit du grand nombre de sujets analysés, la première étude ne parvint pas à atteindre une liaison génétique significative à l'échelle du génome et identifia des liaisons possibles dans les régions 9p22-p21, 10q21-q22 et 14q24-q32. La seconde méta-analyse atteignit le seuil de significativité à l'échelle du génome pour les régions 6q16-q21 et 8q24, la première région n'ayant pas du tout été identifiée lors de la première étude et la seconde avait montré une très faible liaison génétique en fonction de la définition du phénotype qui était utilisée.

Ces résultats nous montrent à quel point il est difficile de comparer les études entre elles. Ils révèlent la grande hétérogénéité des troubles bipolaires et montrent la difficulté de s'accorder sur les phénotypes étudiés (troubles bipolaires de type I ou II ou un phénotype plus large encore). Il est donc important de bien définir les caractéristiques cliniques des patients étudiés, afin de pouvoir se focaliser sur des sous-groupes cliniques plus homogènes [19], comme ceux basés sur l'âge d'apparition des premiers symptômes [20]. Notre équipe a ainsi réalisé une analyse de liaison sur l'ensemble du génome dans des familles de sujets avec une forme à début précoce de trouble bipolaire [8, 26]. Suite à cette étude, nous avons pu identifier une variation fréquente dans le gène *SNAP25*, codant une molécule nécessaire à la libération des neurotransmetteurs. Cette variation était spécifiquement associée aux formes à début précoce de troubles bipolaires et à une augmentation de l'expression du gène dans le cortex préfrontal [9].

ÉTUDES D'ASSOCIATION À L'ÉCHELLE DU GÉNOME

Suite au séquençage complet du génome humain [18] et à l'identification d'un nombre considérable de polymorphismes fréquents dans le génome [35], de nouvelles approches ont pu être envisagées, en particulier les études d'association sur l'ensemble du génome. Des centaines de milliers de polymorphismes sont étudiés sur tous les chromosomes et les fréquences de leurs allèles sont comparées entre les populations de sujets avec un trouble bipolaire et des populations témoins. À ce jour, 14 études d'association sur l'ensemble du génome, encore appelé GWAS (*genome-wide association studies*), ont été réalisées dans les troubles bipolaires, mais seulement cinq d'entre elles ont atteint le seuil α de $7,2 \times 10^{-8}$, considéré comme nécessaire pour déterminer une association statistiquement significative à l'échelle du génome [7]. Ces études requièrent un grand nombre de sujets étudiés et doivent être impérativement répliquées sur des populations indépendantes [22].

Récemment, un consortium international, appelé Psychiatric GWAS Consortium (PGC), s'est formé. Son objectif est de rassembler le plus grand nombre d'études d'association sur l'ensemble du génome dans plusieurs maladies psychiatriques. Les données cumulées de 7 481 patients avec un trouble bipolaire et 9 250 témoins ont ainsi été analysées et ont permis d'identifier 34 polymorphismes qui ont ensuite été testés sur 4 496 patients et 42 422 témoins indépendants. De cette analyse, deux gènes sont ressortis comme étant associés aux troubles bipolaires dans l'ensemble de cette population, *CACNA1C* et *ODZ4*, qui codent respectivement la sous-unité α d'un canal calcium voltage-dépendant de type L et une protéine de surface qui pourrait jouer un rôle dans la mise en place des neurones [39]. Une fois encore, pour ces deux gènes, le risque, lorsqu'on est porteur de l'un de ces allèles de vulnérabilité, serait augmenté de 1,14 fois par rapport au risque de la population générale, soit un effet très faible sur la prévalence des troubles bipolaires dans la population.

Au cours d'une étude similaire, le consortium international sur la schizophrénie a développé une approche originale pour identifier les gènes de vulnérabilité à la schizophrénie [33]. Dans cette étude, les auteurs ne se sont pas uniquement focalisés sur les polymorphismes pour lesquels ils observaient la plus grande différence de fréquences alléliques entre les personnes malades et la population témoin, mais ils se sont intéressés

à toutes les variations qui pourraient avoir un effet, même si celui-ci était extrêmement faible. Ils ont ainsi calculé pour chaque individu un score génétique global portant sur l'information de plusieurs milliers de variations dans le génome et montré, sur trois populations indépendantes, que ledit score était très significativement plus élevé chez les personnes avec une schizophrénie que dans la population générale. De manière intéressante, ce même score était également plus élevé chez des personnes avec un trouble bipolaire par rapport à des témoins ou des personnes avec d'autres maladies non psychiatriques, comme les diabètes de type 1 ou 2, la maladie de Crohn, l'hypertension artérielle ou la polyarthrite rhumatoïde [33]. Ces résultats démontraient pour la première fois le caractère polygénique des troubles bipolaires et de la schizophrénie, c'est-à-dire que le risque augmenté de développer une de ces maladies chez un individu n'est pas le fait d'un seul gène, mais de plusieurs dizaines, voire de plusieurs centaines de gènes qui, de par leur combinaison, donneraient un profil génétique global de vulnérabilité.

Par ailleurs, ces résultats confirment également un autre point essentiel qui avait déjà été évoqué suite à l'analyse de quelques gènes candidats [5, 15]. Les mêmes gènes de vulnérabilité pourraient prédisposer aussi bien à la schizophrénie qu'aux troubles bipolaires, sans que nous ne sachions, à l'heure actuelle, quels facteurs génétiques ou environnementaux, sont responsables de l'orientation vers un diagnostic précis [1]. Un polymorphisme de *CACNA1C* avait été associé aux troubles unipolaires et à la schizophrénie [13]. Ainsi l'analyse combinée des données de 16 374 individus atteints de troubles bipolaires, de troubles schizo-affectifs ou de schizophrénie et de 14 044 témoins a-t-elle montré une association significative pour trois gènes, dont *CACNA1C* [34], confirmant que ces maladies psychiatriques, différentes d'un point de vue clinique, pourraient partager des facteurs de vulnérabilité génétique.

ANALYSES DE REMANIEMENTS CHROMOSOMIQUES

Une des grandes découvertes révélée par l'utilisation de puces à ADN pour analyser l'ensemble du génome est la présence d'une forme de polymorphismes beaucoup plus fréquente que celle imaginée jusque-là : les délétions ou les duplications de fragments plus ou moins grands du génome, encore appelées *copy*

number variations (CNV). Ces remaniements chromosomiques peuvent s'étendre de quelques bases à plusieurs millions de bases et parfois englober plusieurs gènes. Bien que fréquents et retrouvés dans la population générale, plusieurs études ont montré des différences dans la nature ou la fréquence des CNV chez les personnes avec des maladies psychiatriques par rapport à des personnes non malades, notamment dans les troubles du spectre autistique [36] et dans la schizophrénie [40]. Les études dans les troubles bipolaires sont plus rares et les résultats moins consensuels [14, 41]. Néanmoins, bon nombre d'entre elles s'accordent à dire que les CNV sont plus fréquents dans les formes à début précoce de troubles bipolaires, même si la définition de ces formes est loin d'être univoque [32, 41].

Quelle que soit la définition utilisée pour caractériser la sévérité du trouble, l'analyse des CNV apporte un avantage considérable par rapport aux autres approches pan-génomiques dans l'identification de gènes de vulnérabilité aux troubles bipolaires, car elles désignent directement le ou les gènes remaniés par la modification chromosomique chez un individu ou dans une famille. Les CNV permettent ainsi d'orienter la recherche en psychiatrie vers une médecine plus personnalisée. Dans ce cas, on ne s'intéresse plus à ce qui est commun à l'ensemble de la population de personnes avec un trouble bipolaire (élément qui semble avoir le plus souvent un effet faible sur le risque de chacun), mais on s'intéresse à des modifications peut-être plus sévères en termes de conséquences chez les sujets porteurs de la variation, mais dont l'effet est quasiment invisible sur l'ensemble de la population de patients. Ces études se sont détourné de l'adage « *common variants for common diseases* » [17] qui a largement orienté la recherche en psychiatrie ces dix dernières années, pour s'intéresser aujourd'hui aux « *rare variants for common diseases* ». Ces variantes rares des maladies communes semblent beaucoup plus fréquentes qu'escompté et leur rôle en matière de vulnérabilité semble loin d'être négligeable. Ces variations propres à chaque famille nous permettront peut-être d'identifier plus facilement les mécanismes moléculaires qui sont altérés dans les troubles bipolaires, mais également de proposer des solutions thérapeutiques personnalisées, en fonction des dysfonctionnements physiologiques qui auront été identifiés...

QUELS APPORTS POUR LE PATIENT ?

Il est aujourd'hui incontestable qu'il faille à la fois regarder les variations génétiques fréquentes et celles

plus rares chez un même sujet, tout en gardant à l'esprit les manifestations cliniques du sujet et les effets environnementaux qu'il a rencontrés. Les troubles du sommeil et les anomalies de rythmes circadiens sont fréquemment rapportés chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire, non seulement lors des phases aiguës de la maladie, mais également lors des périodes intercritiques [10, 31]. En particulier, les changements dans le sommeil (qu'ils correspondent à une diminution ou une augmentation du besoin de sommeil) entrent même dans les critères diagnostiques du trouble [1]. Les rythmes veille/sommeil aussi bien que les rythmes circadiens sont influencés par la mélatonine, une neurohormone sécrétée par la glande pinéale et qui facilite l'endormissement. Lors d'une étude récente, notre équipe a montré que des mutations rares et des mutations fréquentes dans le gène *ASMT*, codant une enzyme nécessaire à la synthèse de la mélatonine, étaient associées aux troubles bipolaires et semblaient agir sur cette synthèse en diminuant l'activité de cette enzyme [11]. Ces résultats suggèrent que ces variations pourraient augmenter le risque de développer un trouble bipolaire chez certaines personnes, en altérant leur capacité à s'adapter à des changements de rythmes circadiens, qu'ils soient saisonniers, dus à un décalage horaire ou à une modification du temps de sommeil [27]. Ces résultats sont particulièrement intéressants en regard des stratégies thérapeutiques qui sont fondées sur le contrôle de l'exposition à des stimuli externes qui jouent sur les rythmes biologiques, comme la lumière, les thérapies basées sur la privation de sommeil ou les psychothérapies interpersonnelles avec aménagement des rythmes sociaux [12]. Ces interventions cliniques sont aujourd'hui accompagnées de traitements pharmacologiques ciblés sur les voies d'action de la mélatonine, comme la mélatonine elle-même ou l'agomélatine, son agoniste [3]. Dans un avenir proche, il sera pertinent de déterminer quelles seront les stratégies thérapeutiques les plus appropriées en fonction de marqueurs génétiques, comme ceux identifiés dans *ASMT*.

CONCLUSION

L'essor de la génétique ces trente dernières années associé aux développements technologiques nous permettent aujourd'hui de mieux comprendre les mécanismes génétiques impliqués dans la vulnérabilité aux troubles bipolaires. Ils commencent à nous révéler les mécanismes moléculaires qui semblent jouer un

rôle dans la survenue des symptômes observés chez les patients. De nouvelles stratégies thérapeutiques peuvent être envisagées en fonction des anomalies observées. Dans le futur, avec le développement des techniques à haut débit de séquençage du génome, les données génétiques collectées pour chaque patient, associées à une caractérisation clinique plus fine, seront probablement un outil indispensable pour proposer des stratégies thérapeutiques personnalisées [21].

RÉFÉRENCES

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed., text revision (DSM-IV-TR), Arlington, American Psychiatric Association, 2000, 992 pages.
2. BARNETT JH, SMOLLER JW. The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience*, 2009, 164 : 331-343.
3. CALABRESE JR, GUELFI JD, PERDRIZET-CHEVALLIER C. Agomelatine adjunctive therapy for acute bipolar depression : preliminary open data. *Bipolar Disord*, 2007, 9 : 628-635.
4. CHO HJ, MEIRA-LIMA I, CORDEIRO Q et al. Population-based and family-based studies on the serotonin transporter gene polymorphisms and bipolar disorder : a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*, 2005, 10 : 771-781.
5. CRADDOCK N, O'DONOVAN MC, OWEN MJ. The genetics of schizophrenia and bipolar disorder : dissecting psychosis. *J Med Genet*, 2005, 42 : 193-204.
6. DELGADO PL, MORENO FA. Role of norepinephrine in depression. *J Clin Psychiatry*, 2000, 61 (Suppl. 1) : 5-12.
7. DUDBRIDGE F, GUSNANTO A. Estimation of significance thresholds for genomewide association scans. *Genet Epidemiol*, 2008, 32 : 227-234.
8. ETAIN B, MATHIEU F, RIETSCHEL M et al. Genome-wide scan for genes involved in bipolar affective disorder in 70 European families ascertained through a bipolar type I early-onset proband : supportive evidence for linkage at 3p14. *Mol Psychiatry*, 2006, 11 : 685-694.
9. ETAIN B, DUMAINE A, MATHIEU F et al. A SNAP25 promoter variant is associated with early-onset bipolar disorder and a high expression level in brain. *Mol Psychiatry*, 2010, 15 : 748-755.
10. ETAIN B, MILHET V, BELLIVIER F, LÉBOYER M. Genetics of circadian rhythms and mood spectrum disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2011, 21 (Suppl. 4) : S676-S682.
11. ETAIN B, DUMAINE A, BELLIVIER F et al. Genetic and functional abnormalities of the melatonin biosynthesis pathway in patients with bipolar disorder. *Hum Mol Genet*, 2012, 21 : 4030-4037.
12. FRANK E, SWARTZ HA, KUPFER DJ. Interpersonal and social rhythm therapy : managing the chaos of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 2000, 48 : 593-604.
13. GREEN EK, GROZEVA D, JONES I et al. The bipolar disorder risk allele at CACNA1C also confers risk of recurrent major depression and of schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 2010, 15 : 1016-1022.
14. GROZEVA D, KIROV G, IVANOV D et al. Rare copy number variants : a point of rarity in genetic risk for bipolar disorder and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 2010, 67 : 318-327.
15. KAREGE F, MEARY A, PERROUD N et al. Genetic overlap between schizophrenia and bipolar disorder : a study with AKT1 gene variants and clinical phenotypes. *Schizophr Res*, 2012, 135 : 8-14.
16. KIESEPPA T, PARTONEN T, HAUKKA J et al. High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins. *Am J Psychiatry*, 2004, 161 : 1814-1821.
17. LANDER ES. The new genomics : global views of biology. *Science*, 1996, 274 : 536-539.
18. LANDER ES, LINTON LM, BIRREN B et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 2001, 409 : 860-921.
19. LÉBOYER M, BELLIVIER F, NOSTEN-BERTRAND M et al. Psychiatric genetics : search for phenotypes. *Trends Neurosci*, 1998, 21 : 102-105.
20. LÉBOYER M, HENRY C, PAILLÈRE-MARTINOT ML, BELLIVIER F. Age at onset in bipolar affective disorders : a review. *Bipolar Disord*, 2005, 7 : 111-118.
21. LÉBOYER M, KUPFER DJ. Bipolar disorder : new perspectives in health care and prevention. *J Clin Psychiatry*, 2010, 71 : 1689-1695.
22. LEE KW, WOON PS, TEO YY, SIM K. Genome wide association studies (GWAS) and copy number variation (CNV) studies of the major psychoses : what have we learnt? *Neurosci Biobehav Rev*, 2012, 36 : 556-571.
23. LESCH KP, BENGEL D, HELLS A et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 1996, 274 : 1527-1531.
24. LICHTENSTEIN P, YIP BH, BJORK C et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families : a population-based study. *Lancet*, 2009, 373 : 234-239.
25. LORRY AC. De melancholia et morbis melancholicis, Paris, Apud P. Guillelimum Cavelier, 1765, 399 pages.
26. MATHIEU F, DIZIER MH, ETAIN B et al. European collaborative study of early-onset bipolar disorder : evidence for genetic heterogeneity on 2q14 according to age at onset. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2010, 153B : 1425-1433.
27. McCLUNG CA. Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacol Ther*, 2007, 114 : 222-232.
28. MCGUFFIN P, RIJSDIJK F, ANDREW M et al. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60 : 497-502.
29. McQUEEN MB, DEVLIN B, FARAONE SV et al. Combined analysis from eleven linkage studies of bipolar disorder provides strong evidence of susceptibility loci on chromosomes 6q and 8q. *Am J Hum Genet*, 2005, 77 : 582-595.
30. MIDDLEMISS DN, PRICE GW, WATSON JM. Serotonergic targets in depression. *Curr Opin Pharmacol*, 2002, 2 : 18-22.
31. MURRAY G, HARVEY A. Circadian rhythms and sleep in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2010, 12 : 459-472.
32. PRIEBE L, DEGENHARDT FA, HERMS S et al. Genome-wide survey implicates the influence of copy number variants

- (CNVs) in the development of early-onset bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 2012, *17* : 421-432.
33. PURCELL SM, WRAY NR, STONE JL et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, 2009, *460* : 748-752.
 34. RIPKE S, SANDERS AR, KENDLER KS et al. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet*, 2011, *43* : 969-976.
 35. SACHIDANANDAM R, WEISSMAN D, SCHMIDT SC et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature*, 2001, *409* : 928-933.
 36. SEBAT J, LAKSHMI B, MALHOTRA D et al. Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science*, 2007, *316* : 445-449.
 37. SEGURADO R, DETERA-WADLEIGH SD, LEVINSON DF et al. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part III : bipolar disorder. *Am J Hum Genet*, 2003, *73* : 49-62.
 38. SERRETTI A, MANDELLI L. The genetics of bipolar disorder : genome 'hot regions,' genes, new potential candidates and future directions. *Mol Psychiatry*, 2008, *13* : 742-771.
 39. SKLAR P, RIPKE S, SCOTT LJ et al. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nat Genet*, 2011, *43* : 977-983.
 40. WALSH T, MCCLELLAN JM, MCCARTHY SE et al. Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science*, 2008, *320* : 539-543.
 41. ZHANG D, CHENG L, QIAN Y et al. Singleton deletions throughout the genome increase risk of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 2009, *14* : 376-380.

ASPECTS NEURODÉVELOPPEMENTAUX DES TROUBLES BIPOLAIRES

.....

O. Gay et M.-O. Krebs

S'interroger sur l'origine neurodéveloppementale des troubles conduit à rechercher les arguments en faveur d'altérations des processus de la formation et de la maturation cérébrales, autant lors des phases les plus précoces du développement embryonnaire, que celles plus tardives de l'adolescence, jusqu'à la formation du cerveau adulte. La question de l'origine neurodéveloppementale des troubles bipolaires a fait l'objet d'un intérêt croissant ces dernières années, à la suite des travaux sur l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie et de la constatation d'un possible recouvrement étiologique et phénotypique entre les troubles bipolaires et schizophréniques. Le modèle neurodéveloppemental est le modèle physiopathologique de référence pour la schizophrénie. Dans sa forme actuelle, il souligne l'existence d'atteintes précoces entraînant la dysplasie de certains circuits neuronaux et pouvant rendre compte des anomalies prémorbides retrouvées chez un grand nombre de patients, alors que l'entrée dans la maladie serait liée à des anomalies plus tardives, vraisemblablement en interaction avec les atteintes précoces. À l'image de ce modèle de la schizophrénie, un modèle similaire a été proposé, plus récemment, pour les troubles bipolaires [46], se fondant sur un faisceau d'arguments génétiques, cliniques, cognitifs et d'imagerie.

HYPOTHÈSE NEURODÉVELOPPEMENTALE : UN MODÈLE PARADIGMATIQUE POUR LA SCHIZOPHRÉNIE

Le terme « neurodéveloppemental » se réfère aux processus de formation et de maturation du système

nerveux. Dès les premières semaines après la fécondation, le développement du système nerveux débute à partir de l'ectoderme. Un tube neural se forme : à son extrémité rostrale, le tube se replie en vésicules qui donnent naissance aux différentes structures cérébrales. Ces étapes du développement précoce impliquent des processus de prolifération, de migration, de différenciation et de maturation cellulaires. Les cellules nerveuses développent entre elles de nombreuses connexions via leurs prolongements dendritiques et axonaux ; les cellules gliales participent à la création de ce vaste réseau de transmission d'informations, bien au-delà du rôle de « support », notamment lors de la migration cellulaire ou dans les processus de myélinisation. Les processus « neurodéveloppementaux » se poursuivent au-delà de la vie embryonnaire : tout au long de l'enfance et de l'adolescence, des processus de maturation visent à optimiser les connexions et les transmissions neuronales, via des phénomènes d'élagage synaptique et de myélinisation, qui participent pleinement à la plasticité du système nerveux central.

Dans sa formulation initiale d'une hypothèse neurodéveloppementale des troubles, D. Weinberger postulait que les schizophrénies étaient dues à une atteinte cérébrale précoce « statique », à l'origine d'un dysfonctionnement ne se révélant que tardivement, du fait des processus physiologiques de maturation cérébrale, rendant ainsi compte de l'apparition en fin d'adolescence des troubles [52]. Des arguments convergents en faveur d'anomalies du développement cérébral précoce proviennent de divers types d'études, chez l'homme et sur des modèles animaux : données épidémiologiques associant la schizophrénie aux complications obstétricales ; indices cliniques (signes neurologiques mineurs, anomalies morphologiques mineures) et paracliniques (en imagerie) en

faveur d'anomalies neurodéveloppementales ; rôle de certains gènes de susceptibilité pour la schizophrénie dans les processus du développement cérébral [45]. Le paradigme initial a été modifié en raison d'anomalies « tardives » visibles en imagerie cérébrale. Ainsi le suivi longitudinal de sujets à ultrahaut risque pour la schizophrénie a-t-il montré que l'entrée dans la maladie, ou « transition psychotique », est associée à une perte importante de substance grise, notamment au niveau des cortex temporaux médians et préfrontaux. Ces anomalies pourraient résulter de perturbations des processus de maturation cérébrale survenant physiologiquement à l'adolescence, notamment un excès d'élagage (*pruning*) synaptique [40].

Ainsi les atteintes sous-jacentes à la schizophrénie pourraient-elles toucher les processus physiologiques de développement (prolifération, différenciation, migration et organisation architecturale cellulaires, synaptogenèse) et de maturation cérébrale (myélinisation, spécialisation et élagage synaptique). Ces perturbations peuvent être la résultante de facteurs génétiques et/ou environnementaux (stress, abus de substances, dysrégulation hormonale), voire de leurs interactions [45].

ARGUMENTS GÉNÉTIQUES

Les études génétiques sont anciennes dans les troubles bipolaires. Elles se sont longtemps concentrées sur des études d'association ou de liaison au sein des familles dans des études cas témoins, étudiant des polymorphismes fréquents soit dans des gènes candidats, soit répartis sur le génome entier [4]. Outre les variants (ou polymorphismes) fréquents, certaines anomalies chromosomiques rares ont été associées à des troubles bipolaires de même que, plus récemment, les anomalies chromosomiques de petites tailles (microdélétions, microduplications ou *copy number variations* [CNV]). Nous nous restreindrons aux arguments en faveur d'un lien avec un trouble du neurodéveloppement. Dans ce sens, l'étude de facteurs de vulnérabilité génétique partagés entre troubles bipolaires et troubles schizophréniques, voire troubles du spectre autistique ou même déficience intellectuelle (des troubles clairement associés à des anomalies du neurodéveloppement) est informative.

Anomalies chromosomiques

Le premier argument en faveur de l'existence de troubles bipolaires associés à une anomalie chromo-

somique est l'observation d'une prévalence accrue de troubles de l'humeur dans le syndrome vélo-cardio-facial, ou syndrome de DiGeorges, lié à une microdélétion dans la région 22q11. La proportion de 20 p. 100, un temps avancé, semble surestimée, une étude systématique de 337 cas ayant retrouvé des troubles dépressifs, des troubles de l'attention avec hyperactivité mais pas de troubles bipolaires [30]. Mais l'association possible à des troubles bipolaires est néanmoins vraisemblable [2]. Les tableaux associent généralement des troubles cognitifs aux dépens des fonctions non verbales et spatiotemporeales et des manifestations psychotiques. Certaines anomalies physiques (face), cardiovasculaires et rénales sont fréquentes de même que la voix nasonnée liée à une anomalie du voile du palais et aux infections fréquentes.

Les anomalies de variations de nombres de copies (CNV) ont une forte prévalence dans les troubles schizophréniques, les troubles autistiques et le retard mental [25]. Ce sont plus particulièrement les CNV de novo (non héritées des parents) qui sont en cause. La prévalence de CNV dans les troubles bipolaires a été moins étudiée et les résultats restent discutés. Alors qu'un travail n'a pas retrouvé d'excès de CNV chez plus de 1 800 patients souffrant de troubles bipolaires comparés à des contrôles [24], un autre article rapporte un excès de CNV de novo, en particulier avec les formes à début précoce de troubles bipolaires [33].

Facteurs génétiques et processus neurodéveloppementaux

La vulnérabilité génétique partagée entre les troubles bipolaires et schizophréniques reposerait sur le partage de variants fréquents de faible effet. C'est notamment le résultat des études d'association sur l'ensemble du génome [28].

Certains gènes candidats ont donné lieu à des travaux plus détaillés. Des variants du gène *BDR1* (*bro-modomain-containing 1 gene*), qui jouerait un rôle au cours du développement, ont été trouvés associés aux troubles bipolaires et aux troubles schizophréniques [36, 49]. Le *BDNF* (*brain-derived neurotrophic factor*) joue un rôle important dans les processus de développement du système nerveux central. Une méta-analyse regroupant 14 études d'association entre bipolarité et polymorphisme Val66Met du gène *BDNF* (4 248 cas, 7 080 contrôles et 858 familles) retrouve une association modeste (odds-ratio = 1,13 ; IC = 1,04-1,23) mais statistiquement significative ($p = 0,004$) [18]. Le *TGIF* (*TGFB-induced factor*) est impliqué dans les

processus neurodéveloppementaux, la survie neuronale et l'expression de récepteurs dopaminergiques. L'étude d'I. Chavarria-Siles [11] retrouve une association entre les troubles schizophréniques et bipolaires et un polymorphisme du gène *TGIF* (chromosome 18p).

DISC1, dont le gène est situé sur un des points de cassure d'une translocation équilibrée (t1;11) identifiée dans une famille écossaise présentant une forte agrégation de troubles schizophréniques, est impliquée dans différents processus neurodéveloppementaux, notamment via l'organisation du cytosquelette neuronal [43]. L'association entre des variants de DISC1 et le risque pour les troubles bipolaires est bien établie, tout comme dans la schizophrénie et les troubles autistiques [12, 43]. En outre, plusieurs facteurs interagissant dans les voies de DISC1 ont également été identifiés comme des facteurs de vulnérabilité et des anomalies de la distribution intracellulaire de DISC1 ont été retrouvées sur des tissus post-mortem de patients psychotiques. Enfin, des souris *knock-out* dont la fonction DISC1 est invalidée soit de façon transitoire, soit de façon constitutionnelle, présentent des anomalies du développement cérébral et un profil comportemental associant troubles cognitifs et hypersensibilité aux psychotomimétiques. La reelin est une protéine qui régule la migration neuronale et l'organisation architecturale des cortex cérébraux et cérébelleux et participe à la régulation de la croissance dendritique et axonale, de la synaptogenèse et à la plasticité synaptique nécessaire à l'apprentissage et aux fonctions mnésiques, durant toute la période post-natale jusqu'au vieillissement. Des déficits en reelin ont été retrouvés dans des tissus post-mortem de patients présentant des troubles bipolaires, peut-être plus spécifiquement l'isoforme courte et plus particulièrement chez la femme ainsi que dans d'autres troubles psychiatriques neurodéveloppementaux (schizophrénie, autisme) [19, 39]. La DCLK1 (*doublecortin and calmodulin-like kinase 1*) est impliquée dans la plasticité synaptique et la mise en place du système nerveux central. Des variations du gène de DCLK1 sont associées à des atteintes cognitives, notamment en mémoire verbale. Une analyse incluant au total 5 308 contrôles sains et 4 587 patients (dont 2 496 souffrant d'un trouble bipolaire), retrouve une association entre des variants du gène de DCLK1 et les troubles bipolaires, moindre que dans les troubles schizophréniques [27]. NCAM1 (*neural cell adhesion molecule*) est une protéine transmembranaire « multifonction », impliquée dans les processus de plasticité synaptique, neurodéveloppement et neurogenèse. M. Atz et al. [3] trouvent des associations des variants

du gène *NCAM1* avec la bipolarité et la schizophrénie, mais avec des SNP (*single-nucleotide polymorphism*) distincts entre ces deux troubles. La localisation des atteintes et les anomalies qui en découlent prédisposeraient alors pour l'un ou l'autre trouble.

Des variants de PIK3C3 (*phosphoinositide-3-kinase, class III*), protéine impliquée dans le neurodéveloppement et les voies de transmission du signal intracellulaire, sont associés aux troubles bipolaires et schizophréniques [9]. Des mutations fonctionnelles localisées dans le promoteur ou la région codante du gène codant la *synapsin-III* ont été trouvées chez des sujets présentant un trouble bipolaire ou schizophrénique. Cette protéine joue un important rôle de régulation des phases initiales du neurodéveloppement via une action sur les processus de neurogenèse et d'axonogenèse de la transmission dopaminergique [44]. Des anomalies moléculaires ou génétiques portant sur des protéines et gènes impliqués dans l'endocytose médiée par la clathrine (EMC) sont retrouvées chez les patients bipolaires comme chez des patients schizophrènes [47]. L'EMC est l'un des mécanismes les mieux caractérisés de processus d'échanges transmembranaires. Les dysfonctionnements synaptiques, les altérations de la substance blanche, les aberrations neurodéveloppementales observées dans les troubles psychiatriques sont influencés par des processus liés à la clathrine. La voie de signalisation Wnt est une voie clef dans le développement du système nerveux, en influençant la prolifération, la maturation et la migration cellulaires au cours du développement ainsi que les processus de guidance axonale, de développement dendritique et de formation et de maintien synaptique [37]. Le rapprochement des résultats de trois études génomes entiers avec des études d'expression cérébrale montre une association des troubles bipolaires avec les réseaux impliqués dans la transmission du signal Wnt et Notch. Les gènes impliqués se caractérisent par une concentration post-synaptique, l'induction d'un phénotype comportemental en cas d'altération, et leur implication dans les voies de signalisation modifiées par les traitements des troubles bipolaires [41].

Processus de régulation épigénétiques

Dans l'hypothèse d'une étiologie où interagissent des facteurs génétiques et environnementaux, des travaux ont mis en évidence l'implication de processus épigénétiques dans la physiopathologie des troubles bipolaires. Ces processus épigénétiques concernent notamment certains gènes impliqués dans le neurodéveloppement (par exemple, la reelin). La comparaison

de la méthylation du génome de jumeaux monozygotes (partageant le même patrimoine génétique) discordant pour la maladie montre, à partir d'ADN extrait du sang périphérique, une hypométhylation du génome, plus particulièrement dans des régions codant des protéines impliquées dans les processus neurodéveloppementaux [14].

Les micro-ARN, petites séquences d'ARN non codantes qui exercent un rétrocontrôle négatif de l'expression génique sont un autre mode de régulation épigénétique. Un tiers des micro-ARN identifiés à ce jour sont exprimés au niveau cérébral où ils interagissent sur les processus de différenciation neuronale, de localisation des synapses et de plasticité synaptique. A. Kim et al. [31] ont étudié l'expression de micro-ARN dans le cortex préfrontal de sujets schizophrènes (35 sujets) et bipolaires (35 sujets) : une quinzaine de micro-ARN sont retrouvés spécifiquement chez les patients bipolaires, ils ciblent des gènes spécifiques du cerveau, impliqués notamment dans les processus neurodéveloppementaux.

ANOMALIES MORPHOLOGIQUES MINEURES ET ANOMALIES DES DERMATOGLYPHES

Les anomalies des téguments et de la face, qui sont du même tissu embryologique que le système nerveux (le neuro-ectoderme), constituent un indice en faveur d'anomalies du neurodéveloppement. En effet, les os et les cartilages de la face ainsi que la peau et les muscles sont issus des crêtes neurales dérivées du neuro-ectoderme. L'échelle de Waldrop permet de quantifier ces anomalies morphologiques. La présence d'anomalies morphologiques mineures est un des arguments avancés pour soutenir l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie [45]. La revue de la littérature reprenant neuf études chez des patients souffrant de troubles bipolaires confirme la fréquence des anomalies morphologiques mineures [50], en faveur d'anomalies neurodéveloppementales précoces. Confirmant ces résultats, l'étude de V. Akabaliev, comparant 61 patients bipolaires de type I versus 103 contrôles sains des deux sexes trouve des scores d'anomalies supérieurs chez les patients bipolaires [1]. Trois anomalies (palais, écart entre 1^{er} et 2^e doigts/orteils, langue avec des sillons) semblent particulièrement contributives pour prédire le groupe patient/contrôle dans un modèle d'analyse discriminante.

Un autre argument clinique en faveur d'une anomalie du neurodéveloppement dans les troubles bipolaires concerne les anomalies des dermatoglyphes. Les dermatoglyphes englobent les plis de la main et les crêtes papillaires. Là aussi, « lire » les dermatoglyphes est une lecture sur le développement du cerveau [51] puisqu'ils sont dérivés de l'ectoderme et formés dans une fenêtre développementale particulière, entre la 12^e et la 18^e semaine de grossesse. Les crêtes papillaires peuvent former des arches, des boucles et des tourbillons et enfin peuvent présenter des anomalies (interruption, effacement, etc.). Une première étude chez 118 patients bipolaires versus 216 contrôles [26] a montré des anomalies plus fréquentes chez les patients bipolaires que chez les contrôles. Plusieurs études ultérieures ont également retrouvées des anomalies des dermatoglyphes [10, 29, 54].

SIGNES NEUROLOGIQUES MINEURS

Les signes neurologiques mineurs, sont des anomalies neurologiques subtiles réputées sans valeur localisatrice et qui concernent l'intégration sensorielle, la coordination et l'intégration motrice. Ils sont considérés comme un reflet d'anomalies du neurodéveloppement précoce.

L'étude de S. Leask en 2002 a comparé le risque de survenue de trouble schizophrénique versus le risque de survenue de psychose affective en fonction des signes neurologiques mineurs observés au cours du développement [32]. Il s'agit d'une étude longitudinale prospective qui renseigne sur la préexistence ou non de signes neurologiques mineurs avant l'apparition des troubles bipolaires. Certains signes sont associés avec un risque accru de survenue à la fois de trouble bipolaire et de trouble schizophrénique : la coordination motrice, l'équilibre, le fait d'être malhabile pour tenir sur le pied gauche sont associés avec le risque de survenue des deux troubles. De plus, le mauvais contrôle moteur manuel serait associé avec un risque accru de survenue de psychose affective. En revanche, les autres signes neurologiques mineurs sont préférentiellement associés aux troubles schizophréniques.

A. Negash et al. ont étudié les signes neurologiques mineurs dans les troubles bipolaires [35] dans une étude réalisée chez 224 patients bipolaires versus 78 contrôles, majoritairement non traités (seuls 10 patients recevaient un traitement). L'intégration sensorielle audiovisuelle et la stéréognosie (la reconnaissance des objets par la palpation) sont déficientes

chez les patients bipolaires contrairement aux sujets sains. En revanche, la confusion droite-gauche, classiquement retrouvée dans la schizophrénie, n'est pas significativement retrouvée chez les patients bipolaires. Parmi les anomalies motrices, un déficit dans les tâches d'opposition des doigts est la seule anomalie motrice retrouvée chez les patients bipolaires. La présence de signes neurologiques mineurs chez des patients bipolaires a par la suite été répliquée aussi bien chez des sujets présentant un premier épisode [34,53] que chez des sujets euthymiques [22, 23] et dans une population pédiatrique [15].

ANOMALIES COGNITIVES PRÉCOCES

En 2008, G. Goodwin et al. [21] rapportent les conclusions d'une rencontre d'experts sous l'égide du Collège européen de neuropsychopharmacologie (ECNP) selon lesquelles les anomalies cognitives retrouvées chez les patients bipolaires (à la phase d'état) seraient plutôt liées à des processus neurodégénératifs. Toutefois, les auteurs ne disposent que de peu d'études prémorbides. Or, la présence d'anomalies cognitives prémorbides (pouvant être retrouvées chez des enfants qui développeront ultérieurement un trouble à l'âge adulte, comme c'est le cas dans la schizophrénie) est en faveur d'anomalies préexistantes à l'entrée dans la maladie, de nature neurodéveloppementale.

Sur la base de données issues du *New England cohort of the Collaborative Perinatal Project*, L. Seidman et al. comparent les performances lors de tests neuropsychologiques à l'âge de 7 ans de sujets qui développeront à l'âge adulte un trouble schizophrénique (45 sujets) ou bipolaire (35 sujets) par rapport à des sujets témoins (101 sujets) [48]. Cette étude révèle une tendance linéaire à un moins bon fonctionnement des contrôles aux sujets schizophrènes, les patients bipolaires ayant un profil intermédiaire. Plus de 20 p. 100 des sujets bipolaires avaient présenté des anomalies neuropsychologiques. Le profil des anomalies ne diffère pas entre bipolaires et schizophrènes. Une revue des données publiées sur des études des sujets à risque ou à l'occasion du premier épisode maniaque relève surtout des anomalies en termes de mesure globale du fonctionnement cognitif (comme le QI) [38]. Néanmoins, quelques atteintes plus spécifiques de la mémoire de travail et des fonctions exécutives pourraient avoir un rôle potentiel de prédiction des troubles.

ANOMALIES

DE LA MORPHOLOGIE CÉRÉBRALE

L'apport de l'imagerie cérébrale a joué un rôle déterminant dans l'étude des processus neurodéveloppementaux : c'est en se fondant sur des arguments d'imagerie que D. Weinberger a formulé ses premières hypothèses d'une origine neurodéveloppementale des troubles schizophréniques [52].

La revue de la littérature des anomalies retrouvées en imagerie au niveau structural et fonctionnel chez les patients souffrant de troubles bipolaires proposée par P. Brambilla et al. montre des anomalies rapportées dans différentes régions impliquées dans des processus de régulation cognitive et de l'humeur : cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC), cingulaire antérieur, amygdale, gyrus temporal supérieur (STG) et corps calleux [7]. Des anomalies du cortex préfrontal ventral (VPFC) et des structures sous-corticales (amygdale, striatum, thalamus) sont également observées [6]. Ces anomalies refléteraient les atteintes d'un circuit antérolimbique altérant les communications intra- et inter-hémisphériques et sous-tendant les manifestations de bipolarité. Des conclusions similaires ressortent de la revue de L. Emsell et C. McDonald en 2009 [17], B. Blond et al. en 2012 [5] et de la méta-analyse d'I. Ellison-Wright et E. Bullmore en 2010 [16].

P. Brambilla et al. comme L. Emsell et C. McDonald soulignent les limites des études souvent de petite taille, avec des critères d'inclusion hétérogènes et des différences en termes de symptomatologie clinique, de traitement et des *designs* d'étude hétérogènes. L'origine neurodéveloppementale ou neurodégénérative des atteintes est discutée par P. Brambilla et al. : l'origine pouvant aussi bien être double avec des atteintes précoces et des excès d'élagage synaptique lors de la maturation à l'adolescence à l'origine de l'entrée dans la maladie, suivis de mécanismes neurotoxiques et de pertes de capacités de neuroplasticité et résilience cellulaire. Une étude post-mortem met en évidence des anomalies de la densité neuronale dans la substance blanche au niveau du cortex cingulaire et du cortex préfrontal dans des analyses post-mortem comparant 15 sujets bipolaires et 22 sujets schizophrènes à 45 sujets contrôles [13]. Les auteurs concluent que les anomalies, similaires pour certaines entre les deux troubles, reflètent des anomalies communes dans les processus périnataux du développement cérébral.

Quelques études d'imagerie récentes apportent des arguments plus directs en faveur d'anomalies cérébrales

précoces et d'atteintes neurodéveloppementales. La morphologie corticale, notamment l'étude des sillons corticaux, constitue un reflet d'anomalies neurodéveloppementales précoces. En effet, les processus de gyrification et sulcation par lesquels apparaissent sillons et gyrus à la surface corticale surviennent en fin de grossesse. Des anomalies de la sulcation corticale resteraient ensuite des reflets « fixés » au cours de la vie d'anomalies du développement cérébral précoce. L'étude de J. Penttila et al. montre une baisse d'un index global de gyrification entre des patients bipolaires (présentant une dépression résistante) comparés à un groupe témoin [42].

S. Caetano et al. [8] s'intéressent à l'intensité de signal de la substance blanche du corps calleux dans une étude d'imagerie par résonance magnétique (IRM) comparant 16 enfants et adolescents avec un diagnostic de trouble bipolaire à 21 témoins sains, appariés pour l'âge. Les auteurs rapportent un hyposignal dans les différentes parties du corps calleux, qu'ils attribuent à des anomalies de myélinisation lors des processus neurodéveloppementaux.

De manière unique, N. Gogtay et P. Thompson [20] ont étudié les variations des volumes de substance grise au cours de l'enfance et de l'adolescence de sujets ayant développé un trouble psychotique dans l'enfance (schizophrénie ayant débuté dans l'enfance) et un groupe ayant évolué vers la bipolarité par rapport à des contrôles sains. Les volumes de substance grise évoluent selon une courbe en U (croissance puis décroissance) au cours de l'enfance et l'adolescence, courbe dont le pic est atteint à des âges différents selon les régions cérébrales. Les sujets présentant un trouble schizophrénique et les sujets qui développeront un trouble bipolaire présentent des profils évolutifs différant par rapport aux contrôles et entre eux, en faveur de particularités dans les processus de maturation cérébrale.

CONCLUSION

À l'instar des arguments en faveur du modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie, différentes données viennent étayer l'hypothèse d'une composante neurodéveloppementale dans les troubles bipolaires. Les troubles bipolaires partagent des facteurs de vulnérabilité communs avec d'autres troubles neuropsychiatriques « neurodéveloppementaux » ; nombre de facteurs génétiques associés à la bipolarité touchent des gènes/molécules/voies d'action impliqués dans des

processus en jeu dans le développement et la maturation cérébrale. Comme dans la schizophrénie, la présence d'anomalies morphologiques mineures, des dermatoglyphes, de signes neurologiques mineurs de même que la présence d'anomalies cognitives prémorbides est en faveur d'anomalies neurodéveloppementales précoces. Enfin, les études d'imagerie cérébrale révèlent des anomalies morphologiques dont certaines peuvent être attribuées à des anomalies du développement cérébral précoce, et d'autres à des atteintes des processus de maturation plus tardifs.

L'existence d'atteintes neurodéveloppementales ne doit pas pour autant faire rejeter complètement l'implication possible de processus neurodégénératifs. Un certain nombre de mécanismes qui participent au développement cérébral précoce et aux phases de maturation précédant l'entrée à l'âge adulte sont probablement par la suite impliqués dans les processus de plasticité cérébrale. L'atteinte de ces mécanismes rend vraisemblablement compte des anomalies « dégénératives » qui suivent l'entrée dans la maladie et au-delà, certains des processus également impliqués dans le vieillissement normal ou pathologique.

RÉFÉRENCES

- AKABALIEV V, SIVKOV S, MANTARKOV M, AHMED-POPOVA F. Minor physical anomalies in patients with bipolar I disorder and normal controls. *J Affect Disord*, 2011, 135 : 193-200.
- ANEJA A, FREMONT WP, ANTSHEL KM et al. Manic symptoms and behavioral dysregulation in youth with velocardiofacial syndrome (22q11.2 deletion syndrome). *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2007, 17 : 105-114.
- ATZ ME, ROLLINS B, VAWTER MP. NCAM1 association study of bipolar disorder and schizophrenia : polymorphisms and alternatively spliced isoforms lead to similarities and differences. *Psychiatr Genet*, 2007, 17 : 55-67.
- BARON M. Manic-depression genes and the new millennium : poised for discovery. *Mol Psychiatry*, 2002, 7 : 342-358.
- BLOND BN, FREDERICKS CA, BLUMBERG HP. Functional neuroanatomy of bipolar disorder : structure, function, and connectivity in an amygdala-anterior paralimbic neural system. *Bipolar Disord*, 2012, 14 : 340-355.
- BLUMBERG HP, KAUFMAN J, MARTIN A et al. Significance of adolescent neurodevelopment for the neural circuitry of bipolar disorder. *Ann NY Acad Sci*, 2004, 1021 : 376-383.
- BRAMBILLA P, GLAHN DC, BALESTRIERI M, SOARES JC. Magnetic resonance findings in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 2005, 28 : 443-467.
- CAETANO SC, SILVEIRA CM, KAUR S et al. Abnormal corpus callosum myelination in pediatric bipolar patients. *J Affect Disord*, 2008, 108 : 297-301.
- CARRARD A, SALZMANN A, PERROUD N et al. Genetic association of the Phosphoinositide-3 kinase in schizophrenia

- and bipolar disorder and interaction with a *BDNF* gene polymorphism. *Brain Behav*, 2011, *1* : 119-124.
10. CHAKRABORTY D, MAZUMDAR P, THAN M, SINGH R. Dermatoglyphic analysis in Malay subjects with bipolar mood disorder. *Med J Malaysia*, 2001, *56* : 223-226.
 11. CHAVARRIA-SILES I, WALSS-BASS C, QUEZADA P et al. TGFB-induced factor (TGIF) : a candidate gene for psychosis on chromosome 18p. *Mol Psychiatry*, 2007, *12* : 1033-1041.
 12. CHUBB JE, BRADSHAW NJ, SOARES DC et al. The DISC locus in psychiatric illness. *Mol Psychiatry*, 2008, *13* : 36-64.
 13. CONNOR CM, GUO Y, AKBARIAN S. Cingulate white matter neurons in schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 2009, *66* : 486-493.
 14. DEMPSTER EL, PIDSLEY R, SCHALKWYK LC et al. Disease-associated epigenetic changes in monozygotic twins discordant for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Mol Genet*, 2011, *20* : 4786-4796.
 15. DICKSTEIN DP, GARVEY M, PRADELLA AG et al. Neurologic examination abnormalities in children with bipolar disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 2005, *58* : 517-524.
 16. ELLISON-WRIGHT I, BULLMORE E. Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia : a meta-analysis. *Schizophr Res*, 2010, *117* : 1-12.
 17. EISELL L, McDONALD C. The structural neuroimaging of bipolar disorder. *Int Rev Psychiatry*, 2009, *21* : 297-313.
 18. FAN J, SKLAR P. Genetics of bipolar disorder : focus on *BDNF* Val66Met polymorphism. *Novartis Found Symp*, 2008, *289* : 60-72 ; discussion : 72-63, 87-93.
 19. FOLSOM TD, FATEMI SH. The involvement of reelin in neurodevelopmental disorders. *Neuropharmacology*, 2013, *68* : 122-135.
 20. GOGTAY N, THOMPSON PM. Mapping gray matter development : implications for typical development and vulnerability to psychopathology. *Brain Cogn*, 2010, *72* : 6-15.
 21. GOODWIN GM, MARTINEZ-ARAN A, GLAHN DC, VIETA E. Cognitive impairment in bipolar disorder : neurodevelopment or neurodegeneration ? An ECNP expert meeting report. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2008, *18* : 787-793.
 22. GOSWAMI U, GULRAJANI C, VARMA A et al. Soft neurological signs do not increase with age in euthymic bipolar subjects. *J Affect Disord*, 2007, *103* : 99-103.
 23. GOSWAMI U, SHARMA A, KHASTIGIR U et al. Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*, 2006, *188* : 366-373.
 24. GROZEVA D, KIROV G, IVANOV D et al. Rare copy number variants : a point of rarity in genetic risk for bipolar disorder and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 2010, *67* : 318-327.
 25. GUILMATRE A, DUBOURG C, MOSCA AL et al. Recurrent rearrangements in synaptic and neurodevelopmental genes and shared biologic pathways in schizophrenia, autism, and mental retardation. *Arch Gen Psychiatry*, 2009, *66* : 947-956.
 26. GUTIERREZ B, VAN OS J, VALLES V et al. Congenital dermatoglyphic malformations in severe bipolar disorder. *Psychiatry Res*, 1998, *78* : 133-140.
 27. HAVIK B, DEGENHARDT FA, JOHANSSON S et al. *DCLK1* variants are associated across schizophrenia and attention deficit/hyperactivity disorder. *PLoS One*, 2012, *7* : e35424.
 28. INTERNATIONAL SCHIZOPHRENIA CONSORTIUM, PURCELL SM, WRAY NR et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, 2009, *460* : 748-752.
 29. JELOVAC N, MILICIC J, MILAS M et al. Dermatoglyphic analysis in bipolar affective disorder and schizophrenia : "continuum of psychosis" hypothesis corroborated ? *Coll Antropol*, 1999, *23* : 589-595.
 30. JOLIN EM, WELLER RA, WELLER EB. Occurrence of affective disorders compared to other psychiatric disorders in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. *J Affect Disord*, 2012, *136* : 222-228.
 31. KIM AH, REIMERS M, MAHER B et al. MicroRNA expression profiling in the prefrontal cortex of individuals affected with schizophrenia and bipolar disorders. *Schizophr Res*, 2010, *124* : 183-191.
 32. LEASK SJ, DONE DJ, CROW TJ. Adult psychosis, common childhood infections and neurological soft signs in a national birth cohort. *Br J Psychiatry*, 2002, *181* : 387-392.
 33. MALHOTRA D, MCCARTHY S, MICHAELSON JJ et al. High frequencies of de novo CNVs in bipolar disorder and schizophrenia. *Neuron*, 2011, *72* : 951-963.
 34. MAYORAL M, BOMBIN I, CASTRO-FORNIELES J et al. Longitudinal study of neurological soft signs in first-episode early-onset psychosis. *J Child Psychol Psychiatry*, 2012, *53* : 323-331.
 35. NEGASH A, KEBEDE D, ALEM A et al. Neurological soft signs in bipolar I disorder patients. *J Affect Disord*, 2004, *80* : 221-230.
 36. NYEGAARD M, SEVERINSEN JE, ALS TD et al. Support of association between *BRD1* and both schizophrenia and bipolar affective disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2010, *153B* : 582-591.
 37. OKERLUND ND, CHEYETTE BN. Synaptic Wnt signaling - a contributor to major psychiatric disorders ? *J Neurodev Disord*, 2011, *3* : 162-174.
 38. OLVET DM, BURDICK KE, CORNBLATT BA. Assessing the potential to use neurocognition to predict who is at risk for developing bipolar disorder : a review of the literature. *Cogn Neuropsychiatry*, 2013, *18* : 129-145.
 39. OVADIA G, SHIFMAN S. The genetic variation of *RELN* expression in schizophrenia and bipolar disorder. *PLoS One*, 2011, *6* : e19955.
 40. PAUS T, KESHAVAN M, GIEDD JN. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence ? *Nat Rev Neurosci*, 2008, *9* : 947-957.
 41. PEDROSO I, LOURDUSAMY A, RIETSCHEL M et al. Common genetic variants and gene-expression changes associated with bipolar disorder are over-represented in brain signaling pathway genes. *Biol Psychiatry*, 2012, *72* : 311-317.
 42. PENTTILA J, PAILLIERE-MARTINOT ML, MARTINOT JL et al. Cortical folding in patients with bipolar disorder or unipolar depression. *J Psychiatry Neurosci*, 2009, *34* : 127-135.

43. PORTEOUS DJ, MILLAR JK, BRANDON NJ, SAWA A. DISC1 at 10 : connecting psychiatric genetics and neuroscience. *Trends Mol Med*, 2011, *17* : 699-706.
44. PORTON B, WETSEL WC, KAO HT. Synapsin III : role in neuronal plasticity and disease. *Semin Cell Dev Biol*, 2011, *22* : 416-424.
45. RAPOPORT JL, GIEDD JN, GOGTAY N. Neurodevelopmental model of schizophrenia : update 2012. *Mol Psychiatry*, 2012, *17* : 1228-1238.
46. ROYBAL DJ, SINGH MK, COSGROVE VE et al. Biological evidence for a neurodevelopmental model of pediatric bipolar disorder. *Isr J Psychiatry Relat Sci*, 2012, *49* : 28-43.
47. SCHUBERT KO, FOCKING M, PREHN JH, COTTER DR. Hypothesis review : are clathrin-mediated endocytosis and clathrin-dependent membrane and protein trafficking core pathophysiological processes in schizophrenia and bipolar disorder ? *Mol Psychiatry*, 2012, *17* : 669-681.
48. SEIDMAN LJ, CHERKERZIAN S, GOLDSTEIN JM et al. Neuropsychological performance and family history in children at age 7 who develop adult schizophrenia or bipolar psychosis in the New England Family Studies. *Psychol Med*, 2013, *43* : 119-131.
49. SEVERINSEN JE, BJARKAM CR, KIAER-LARSEN S et al. Evidence implicating BRD1 with brain development and susceptibility to both schizophrenia and bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry*, 2006, *11* : 1126-1138.
50. TENYI T, TRIXLER M, CSABI G. Minor physical anomalies in affective disorders. A review of the literature. *J Affect Disord*, 2009, *112* : 11-18.
51. VILAHUR N, ALLIN MP, WALSHE M et al. Ectodermal markers of early developmental impairment in very pre-term individuals. *Psychiatry Res*, 2012, *200* : 715-718.
52. WEINBERGER DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 1987, *44* : 660-669.
53. WHITTY P, CLARKE M, MCTIGUE O et al. Diagnostic specificity and predictors of neurological soft signs in schizophrenia, bipolar disorder and other psychoses over the first 4 years of illness. *Schizophr Res*, 2006, *86* : 110-117.
54. YOUSEFI-NOORAIE R, MORTAZ-HEDJRI S. Dermatoglyphic asymmetry and hair whorl patterns in schizophrenic and bipolar patients. *Psychiatry Res*, 2008, *157* : 247-250.

HYPOTHÈSES

IMMUNO-INFLAMMATOIRES

DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE

.....

R. Doukhan, R. Tamouza, M. Leboyer et N. Hamdani

Classiquement décrit comme une maladie cyclique, la définition du trouble bipolaire a évolué vers une vision nouvelle, faisant des troubles bipolaires, une maladie chronique, évoluant par stade, touchant plusieurs systèmes et dont l'évaluation diagnostique se doit de prendre en compte plusieurs dimensions. Des travaux récents se sont penchés sur les dérégulations émotionnelles, les anomalies du rythme circadien, ou encore les pathologies somatiques co-morbides. Dans ce contexte, il apparaît que, dans le trouble bipolaire, on retrouve de façon importante une co-morbidité plus accrue de troubles cardiovasculaires et de pathologies auto-immunes comme les dysthyroïdies ou le diabète. Dès lors, plusieurs pistes étiopathogéniques ont récemment enrichi la littérature comme la piste immuno-inflammatoire. En effet, des travaux répliqués montrent qu'il existe des anomalies du système immunitaire lors des décompensations aiguës et une co-morbidité plus accrue de pathologies auto-immunes diverses. Les données immuno-génétiques, impliquant notamment le système HLA (*human leukocyte antigen*), sont venues renforcer et étayer ces hypothèses.

Dans ce chapitre, nous nous proposons de passer en revue les données immuno-inflammatoires actuelles dans le trouble bipolaire ainsi que les travaux immuno-génétiques récents dans ce domaine. Nous évoquerons par ailleurs les pathologies médicales et auto-immunes co-morbides retrouvées dans le trouble bipolaire. Enfin, nous évoquerons les hypothèses rétrovirales.

ANOMALIES IMMUNO-INFLAMMATOIRES

DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE

Dans le trouble bipolaire, des anomalies des marqueurs inflammatoires ont été largement décrites et semblent persister, y compris après avoir pris en considération les symptômes, les pathologies inflammatoires co-morbides ou les traitements administrés.

Anomalies du système immunitaire inné et adaptatif dans le trouble bipolaire

Dans le cadre de la dépression bipolaire, de nombreuses études récentes ont montré une élévation anormale des taux d'interleukines (IL), de chimiokines et de molécules d'adhésion cellulaires qui, par leurs effets, pourraient induire une altération du renouvellement des neurotransmetteurs (comme la noradrénaline ou la sérotonine), et une dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire (HPA). Par exemple, certaines cytokines augmentent l'activité de l'axe HPA [59] (comme l'IL-1) qui s'accompagne d'une augmentation de la CRH (*corticotrophin-releasing hormone*), d'ACTH (*adenocorticotropic hormone*)

et de cortisol [11, 98], hormones connues pour être modifiées dans les dépressions, a fortiori avec anxiété.

L'implication du système immunitaire inné et adaptatif a été montrée dans le trouble bipolaire (phase dépressive et maniaque). Pour mémoire, les cellules T_H1 favorisent les réponses cellulaires et la production de cytokines spécifiques (IL-1, IL-6, IL-12, interféron γ , *tumor necrosis factor* α (TNF- α) en réponse à une agression extérieure.

Quant aux cellules T_H2 , elles favorisent la réponse humorale et induisent la production d'autres cytokines (IL-4, IL-5, IL-10) afin d'éliminer le pathogène. Récemment de nouvelles populations de lymphocytes T $CD4^+$ ont été identifiées comme les populations T_H17 (induisant la production de cytokines pro-inflammatoires IL-17 qui activent les macrophages) et les Treg naturels ($CD4^+$ $CD25^{high}$ $FoxP3^+$) aux propriétés immunosuppressives. Ainsi, une étude récente caractérisant les populations de $CD4^+$ chez les patients bipolaires (par rapport aux sujets contrôles) a montré que les lymphocytes $CD4^+$ Treg étaient plus importants chez les patients bipolaires jeunes (< 40 ans) comparés aux témoins du même âge [37].

Par ailleurs, un désordre de la balance immunitaire T_H1/T_H2 a été observé lors des épisodes dépressifs et maniaques comme une élévation des taux de TNF- α , d'IL-6, d'IL-2 et d'IL-8 [16, 56, 83, 84]. Notons, que les taux d'IL-6 semblent revenir à la normale après un traitement thymorégulateur adéquat [95, 109]. Chez les sujets euthymiques, les taux d'IL-10 semblent plus élevés [61].

L'un des résultats les plus constants semble l'élévation des taux d'IL-6 chez les patients bipolaires en phase aiguë. L'IL-6 est une cytokine d'action pléiotropique, ayant des effets pro-inflammatoires (stimulation des lymphocytes B et T et des hépatocytes, induisant la synthèse de protéines inflammatoires comme la CRP) et aussi un potentiel anti-inflammatoire en inhibant le TNF- α et l'IL-1. Une méta-analyse récente, reprenant plus de 30 études et incluant un grand nombre de sujets bipolaires, montre des taux élevés de TNF- α , et de TNF-R $_s$ (*tumor necrosis factor type 1 soluble*) ainsi que d'IL-2 chez les sujets bipolaires et en particulier en phase maniaque.

Enfin, les chimiokines, dont le principal rôle est l'activation cellulaire et l'activation de la migration des cellules immunitaires (par chimiotactisme), semblent impliquées dans le trouble bipolaire. Une étude récente incluant 70 patients bipolaires (35 maniaques et 35 euthymiques) comparés à 50 sujets contrôles montre des élévations plus importantes de certaines

chimiokines (augmentation de CCL11, CCL24, CXCL10) et une diminution de la chimiokine CXCL8 [8].

Quelle serait la cascade physiopathologique engendrée par la production de cytokines sur le système nerveux des sujets bipolaires ? Une des explications pourrait être la synthèse secondaire de seconds messagers comme les prostaglandines (PG) et dérivés oxydés (NO) qui sont libérés en grande quantité pendant les états inflammatoires. Cet excès de production a déjà été incriminé dans les pathologies inflammatoires rhumatismales, dégénératives, ou neurologiques (sclérose en plaques, démyélinisation, encéphalopathies associées au virus de l'immunodéficience humaine [VIH], maladie d'Alzheimer) [75].

De plus, des données solides montrent un dysfonctionnement mitochondrial dans le trouble bipolaire [43] : les mitochondries des patients bipolaires présenteraient des structures aberrantes [21]. De plus, il a été retrouvé, chez les sujets bipolaires, des dérivés oxydatifs importants par défaut enzymatique (NADH-co-enzyme Q oxydoréductase) [6]. Les dérivés oxygénés peuvent être responsables de stress oxydatifs qui participent à la réaction inflammatoire.

Ainsi, une méta-analyse a montré que les marqueurs de stress oxydatif (comme par exemple le NO) sont clairement augmentés chez les patients bipolaires [5].

Dans l'étude post-mortem des cortex frontaux de patients bipolaires, on a pu observer une excitotoxicité et une neuro-inflammation avec une activation particulière de la cascade du récepteur à l'interleukine, ce qui suggère que ces changements peuvent jouer dans la progression de la maladie [93]. Par ailleurs, les études post-mortem de cortex de patients bipolaires confirment une altération de la cascade arachidonique cérébrale [55].

Toutefois, malgré l'activation globale de marqueurs pro-inflammatoires, on retrouve des divergences entre les mesures des marqueurs périphériques d'immuno-inflammation. Cela pourrait être expliqué par le fait que le trouble bipolaire serait une pathologie à évolution progressive (*staging*, par stade).

Il a été proposé que le trouble bipolaire soit caractérisé par la progression de symptômes prodromiques jusqu'à une présentation très sévère et réfractaire, engendrée par l'accumulation des épisodes aigus [9, 10, 53]. Des études préliminaires ont montré que les marqueurs immuno-inflammatoires, en particulier le TNF- α , l'IL-6 et l'IL-10, pourraient différencier les stades précoces et les stades tardifs de troubles bipolaires, identifiant ainsi les premières biosignatures du trouble bipolaire [4, 53, 54].

Protéine C réactive et trouble bipolaire

La protéine C réactive (CRP) est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation qui augmente lors de l'inflammation systémique. Principalement synthétisée par le foie après induction par l'IL-1 et l'IL-6 [39], la CRP est impliquée dans les pathologies associées à une inflammation chronique, comme l'athérome et les maladies cardiovasculaires, où l'on retrouve une légère augmentation de ses taux sériques (entre 5 et 10 mg/l), traduisant un phénomène de stress cellulaire sous-jacent [63]. Plusieurs études et une méta-analyse récente ont montré que la dépression est accompagnée d'une augmentation de la CRP et que le traitement des symptômes dépressifs s'accompagne d'une diminution des taux de CRP [48]. L'amplitude de l'augmentation de la CRP, ajustée sur l'indice de masse corporelle, est particulièrement sur-représentée chez les patients dépressifs atteints de pathologies cardiaques ou de cancers. La CRP est également considérée comme un facteur de risque pour un épisode dépressif majeur de novo : en effet, dans une étude longitudinale, il a été montré qu'une élévation de la CRP ultrasensible (CRP_{us}) semble associée à une augmentation de 44 p. 100 du risque d'épisode dépressif majeur chez les femmes [89].

Dans le trouble bipolaire, à notre connaissance, six études ont examiné la relation entre les taux de CRP et l'humeur. A. Wade et al. [115] ont trouvé que les patients en phase maniaque avaient des taux plus élevés de CRP comparés aux contrôles, tandis que T. Huang et F.C. Lin [49] ont montré que les patients maniaques avaient des moyennes de CRP_{us} plus élevées que les patients présentant un épisode dépressif majeur ou que les sujets contrôles. F. Dickerson et coll. ont relié les taux de CRP à la sévérité de l'épisode maniaque mesuré par l'échelle YMRS (*Young mania rating scale*) [30]. D. De Berardis et al. [29] ont montré que les patients bipolaires, quelle que soit la phase de leur maladie (maniaque ou dépressive) ont des taux de CRP plus élevés tandis que A. Cunha et al. [27] ont montré que, chez les patients bipolaires, les taux de CRP_{us} sont plus élevés, comparés aux patients euthymiques ou déprimés, suggérant que les épisodes maniaques sont particulièrement sensibles aux changements inflammatoires. L'étude de S. Tsai [110] retrouve des taux de CRP_{us} plus élevés chez les patients bipolaires en état maniaque et euthymiques par rapport aux sujets contrôles. Cette étude retrouve également des taux de IL-1Ra plus élevés chez les patients en état maniaque par rapport aux sujets contrôles.

Ces données montrent clairement que les états thymiques chez les patients bipolaires sont associés à une augmentation de la CRP. Cependant d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats car les taux d'augmentation de la CRP ne sont pas spécifiques, n'ont pas été suivis de manière prospective, et des biais potentiels (co-morbidité somatique, psychiatrique, activité motrice, indice de masse corporelle, tabagisme...) n'ont pas été systématiquement évalués.

Auto-immunité dans le trouble bipolaire

Le stimulus antigénique déclencheur pouvant être impliqué dans le trouble bipolaire est inconnu. On ne sait pas si la réponse immune reflète l'exposition à un seul antigène ou si elle fait partie d'une activation immunitaire plus générale. Plusieurs études ont suggéré que des processus auto-immuns pourraient émerger avant le déclenchement du trouble bipolaire [38]. Par exemple, il existe une augmentation du risque de pathologies auto-immunes chez les apparentés sains de patients bipolaires comme la sclérose en plaques, la thyroïdite, la colite ulcéreuse, le psoriasis, ou la polyarthrite rhumatoïde [38]. De plus, les patients bipolaires ont tendance à développer une auto-immunité spécifique d'organe : comme avec les anticorps anti-thyropéroxydase (TPOA) associés à la thyroïdite auto-immune, ou les anticorps anti-H⁺/K⁺-ATPase associés à la gastrite atrophique auto-immune, et l'anticorps GAD65A, important marqueur du diabète de type 1 [114]. On sait que la prévalence du diabète est 3 fois plus importante chez les patients bipolaires par rapport à la population générale [74] et, dans le cas des patients hospitalisés, la prévalence atteint 10 p. 100 [20]. Par ailleurs, le système glutamatergique est impliqué dans la physiopathologie et le traitement de la manie [107]. Une des sous-unités fixatrice du récepteur NMDA (acide N-méthyl-D-aspartique) a été étudiée chez les sujets bipolaires et montre une augmentation significative des taux d'anticorps anti-NR2 chez des patients en phase maniaque aiguë, comparés à des sujets contrôles (n = 60 patients maniaques, n = 170 sujets contrôles, p = 0,01) [33]. De plus, la présence d'anticorps circulants antithyroïdiens, même en l'absence d'anomalies hormonales, est retrouvée en excès chez les patients souffrant de troubles de l'humeur [62]. Par ailleurs, il a été récemment proposé que, chez les patients bipolaires, les fonctions gastro-intestinales destructrices des antigènes alimentaires comme la caséine bovine et le gluten de blé soient altérés.

Le gluten est composé principalement de gliadine et de gluténine. Des taux d'anticorps IgG antigliadine significativement plus élevés ont été retrouvés chez des patients bipolaires comparés à des sujets contrôles [31]. Une étude longitudinale [32] montre que les taux d'IgG sont significativement plus élevés chez les patients en phase maniaque par rapport aux sujets contrôles. Par contre, il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans ces taux d'IgG antigliadine au terme des 6 mois de suivi. Chez les sujets maniaques, des taux élevés d'IgG antigliadine à 6 mois étaient associés à un risque de ré-hospitalisation plus élevé.

Enfin, récemment, on a retrouvé chez les patients bipolaires une augmentation de l'activité anticarsino-génique [101].

D'autres études sont nécessaires pour déterminer si les mécanismes gastro-intestinaux affectant la digestion, la perméabilité épithéliale, et l'immunité intestinale sont impliqués.

Apport de l'immunogénétique dans le trouble bipolaire

Le polymorphisme 308(G/A) du gène du TNF- α a été étudié dans la dépression tardive du sujet âgé non atteint de démence [22]. Dans le cas du trouble bipolaire, une autre étude a montré que l'allèle G du locus 308(G/A) du gène du TNF- α était sur-représenté chez les patients bipolaires de type II [24] tandis que l'allèle G du locus 174(G/C) du gène de l'IL-6 était associé à un début de maladie plus précoce chez les patients bipolaires de type I et II. Ces données avaient été précédemment observées dans un échantillon indépendant polonais, les auteurs ont trouvé que l'allèle G du gène du TNF- α était associé avec la schizophrénie et le trouble bipolaire, mais aussi avec la présence d'antécédents psychiatriques familiaux chez ces patients [28].

L'interleukine IL-1 β est une cytokine pro-inflammatoire d'action pléiotrope, membre de la famille de l'IL-1, qui a la capacité de stimuler l'expression de gènes associés à l'inflammation et la réponse immunitaire, comme ceux de la cyclo-oxygénase type 2, de la phospholipase A type 2 et la *nitric oxide synthetase* [36]. Elle a, par ailleurs, la capacité d'augmenter l'expression des molécules d'adhésion (comme les *intracellular adhesion molecule 1* [ICAM-1]) sur certaines cellules, dont les cellules endothéliales. Le polymorphisme dans la région du promoteur du gène de l'IL-1 β (IL-1 β - 511C/T) a été testé chez 125 patients

âgés souffrant d'un épisode dépressif majeur en comparaison à 282 sujets âgés normaux contrôles [51]. Les auteurs ont montré que les sujets portant l'allèle 511C avaient un âge de début de dépression significativement plus jeune (environ 7 ans) [51].

Dans le cas du trouble bipolaire, une étude a montré que le polymorphisme 511C/T du gène du récepteur de l'IL-1 β était associé à des déficits sur l'ensemble du cerveau et sur la substance grise du cortex préfrontal dorsolatéral gauche [88]. De plus, une étude récente a montré des taux plus élevés d'IL-1 β dans le liquide céphalorachidien (LCR) des patients bipolaires (n = 30) comparés à des sujets contrôles (n = 30) (p < 0,001) [104]. Les patients ayant fait au moins un épisode maniaque dans l'année précédente avaient des taux d'IL-1 β dans le LCR significativement plus élevés que les patients bipolaires n'ayant pas fait d'épisode maniaque récent.

L'interféron γ est une cytokine sécrétée par le lymphocyte T dont l'action pléiotrope est globalement anti-infectieuse. Récemment, une étude a mis en évidence une différence significative au SNP +874A/T (rs2430561) du gène de l'interféron γ entre les patients bipolaires et les sujets contrôles. L'allèle T était retrouvé plus fréquemment chez les patients bipolaires que chez les contrôles.

Une autre approche de l'immunogénétique du trouble bipolaire consiste à étudier les signatures pro-inflammatoires. Une signature pro-inflammatoire désigne la présence de protéines et molécules variées impliquées dans le signal activateur des cellules immunitaires, déclenchant l'initiation de la maladie. Dans le but d'explorer cette hypothèse, Padmos et al. ont confirmé que les monocytes de patients bipolaires et de leur descendance avaient une altération de l'expression des ARNm des gènes impliqués dans les processus inflammatoires [87]. La surexpression de certains ARN exprimés de manière aberrante a été retrouvée chez les patients bipolaires en phase maniaque ou dépressive. De plus, les traitements comme le lithium ou les antipsychotiques semblent diminuer l'expression de la plupart des gènes inflammatoires [87].

Tous les éléments impliquant la réponse immunitaire sont articulés autour du système HLA, qui est le plus étudié et particulièrement impliqué dans les pathologies auto-immunes [108].

Cependant, dans le cas du trouble bipolaire, une telle association reste controversée. Par exemple, une association significative a été rapportée pour le trouble bipolaire, avec le HLA-B7, B16, B21 et A29 [12, 105], alors que trois études n'ont pas réussi à répliquer ces résultats [86, 111, 113]. L'une des explications

possibles est que le trouble bipolaire pourrait partager des caractéristiques HLA-I et HLA-II avec des pathologies auto-immunes. Par exemple, en utilisant une approche familiale, des auteurs ont trouvé que les apparentés de patients bipolaires qui présentent une sclérose en plaque, partageant les haplotypes HLA de classes I et II en commun [15].

UN EXCÈS DE PATHOLOGIES MÉDICALES CO-MORBIDES

Plusieurs études ont montré que les patients bipolaires présentent une surmortalité, et ce indépendamment du suicide. Ainsi l'espérance de vie à la naissance des patients bipolaires est-elle inférieure de 10 à 11 ans comparée à une population sans troubles psychiatriques [23]. Cette augmentation du taux de mortalité regroupe différentes causes de décès : en particulier les pathologies cardiovasculaires, cérébrovasculaires et d'autres pathologies [97].

La mortalité cardiovasculaire est de 1,5 à 2,5 fois supérieure chez les patients bipolaires, comparativement à la population générale [1, 85].

Le syndrome métabolique réunit la présence de trois ou plus des caractéristiques suivantes : une obésité abdominale, une hypertriglycéridémie, un HDL-cholestérol bas ou un traitement hypolipémiant, une hypertension artérielle ou un traitement antihypertenseur, une intolérance au glucose ou un traitement antidiabétique. La présence d'un syndrome métabolique est associé à une augmentation du risque cardiovasculaire [64, 65]. L'augmentation du risque de syndrome métabolique chez les patients bipolaires est bien documentée [73]. Les patients bipolaires ayant un syndrome métabolique ont un moins bon pronostic, une moins bonne réponse au traitement et un risque de suicide plus élevé [19].

L'association entre risque cardiovasculaire et trouble bipolaire reste significative après avoir contrôlé les co-facteurs suivants : comportementaux (tabagisme, activité physique, habitudes alimentaires, obésité), fonctionnement psychosocial (niveau d'éducation, revenu, activité) et exposition médicamenteuse. Cela suggère qu'il existe d'autres mécanismes qui restent à identifier [40, 42, 80]. Par exemple, il a été démontré que l'inflammation joue un rôle crucial dans la maladie athéromateuse : du dysfonctionnement endothélial à la rupture de plaque puis à la thrombose [26].

Ces données renforcent l'hypothèse que l'inflammation pourrait être un facteur commun aux pathologies

cardiovasculaires et au trouble bipolaire. En effet, certaines cytokines pro-inflammatoires associées au trouble bipolaire ainsi que la CRP sont connues pour leur effet pro-athérogène [72] et des taux élevés de CRPus sont considérés comme un facteur de risque cardiovasculaire [44].

De même, les anomalies des rythmes circadiens et des cycles éveil/sommeil sont associés au trouble bipolaire. Des perturbations du sommeil sont observées très tôt dans le trouble bipolaire, bien avant le premier épisode thymique, ils constituent un symptôme important à évaluer pendant les épisodes thymiques et les phases de rémission [46]. Les troubles du sommeil sont également fréquents dans l'obésité, le syndrome métabolique, le diabète et l'athérosclérose. Les durées de sommeil rapportées par les sujets comme trop longues ou trop courtes sont associées à une augmentation du risque d'événements coronariens [7]. Le sommeil est un puissant régulateur de la fonction immunitaire, en favorisant la réponse adaptative [66]. Une diminution de sommeil diminue l'immunité, alors qu'un excès de sommeil induit une réponse inflammatoire caractérisée par une augmentation des leucocytes (et des neutrophiles en particulier), des taux de cytokines et de la CRP [79]. Ces données posent la question de mécanismes inflammatoires communs, observée chez les patients bipolaires et les patients atteints de pathologies cardiovasculaires.

HYPOTHÈSE RÉTROVIRALE : UNE NOUVELLE VOIE DE RECHERCHE ?

Composants du génome humain, les HERV (*human endogenous retrovirus*) représentent 8 p. 100 du génome et ont la particularité de se transmettre d'une génération à l'autre par les gamètes. Leur particularité est de posséder une « transcriptase inverse », qui permet la transcription de l'ARN viral du génome en molécule d'ADN « complémentaire » capable de s'intégrer à l'ADN de la cellule hôte. Ils utilisent ensuite la machinerie cellulaire pour se répliquer, pouvant altérer la fonction de la protéine ou provoquer une régulation anormale d'un gène adjacent. Des travaux récents et répliqués ont permis d'associer le type HERV-W dans la psychose. Les études post-mortem semblent confirmer ces données en rapportant une expression plus marquée des ARN des HERV-W dans le trouble bipolaire [41, 116, 117]. La réactivation des séquences ADN de ces rétrovirus restés silencieux se ferait au gré d'infections récentes

comme en témoignent les études *in vitro* avec le virus *influenza* [82, 91]. L'activation et la réintégration de ces rétrovirus à un stade précoce du développement pourraient rendre compte d'une altération des fonctions cérébrales à l'âge adulte.

La famille HERV-W code trois classes de protéines associées à HERV-W : HERV-W GAG, HERV-W POL, et HERV-W env.

Les protéines d'enveloppe sont à l'origine d'une inflammation chronique pouvant induire une excitotoxicité et une neurotoxicité [76]. Les niveaux de transcription des ARN d'HERV-W env de patients atteints de bipolarité apparaissent nettement plus élevés que chez les patients atteints de schizophrénie avec en plus des différences qualitatives dans des séquences nucléotidiques. Par ailleurs, la séroprévalence pour *Toxoplasma gondii* était significativement associée au niveau transcriptionnel des HERV-W chez les patients bipolaires et schizophrènes, ce qui suggère un rôle additif, mais sûrement limité de ce parasite dans la psychose [90].

IMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Les infections virales comme les sinusites, les rhinopharyngites, les rhumes, les bronchites, l'herpès labial et génital, semblent régresser chez les patients prenant du lithium [3, 67, 69, 102]. Ainsi l'analyse rétrospective de J. Amsterdam et al. a-t-elle testé l'activité antivirale de nombreux psychotropes chez 177 sujets recevant du lithium comparé à 59 sujets recevant d'autres médicaments antidépresseurs pour un trouble thymique. L'administration chronique de lithium était associée à une diminution significative du taux moyen d'infections à l'herpès labial récurrent comparativement à la période précédant le traitement. En revanche, le taux moyen d'infections herpétiques était inchangé chez les patients prenant d'autres médicaments antidépresseurs et la réduction du taux d'infection était plus grande dans le groupe lithium (71 p. 100) comparé à ceux recevant d'autres antidépresseurs (52 p. 100) [2, 68]. De plus, les auteurs ont retrouvé chez les femmes en bonne santé, après un an de traitement par lithium, une moyenne de réduction mensuelle de la durée de chaque épisode de 5,1 p. 100, et une réduction de la durée totale mensuelle des infections herpétiques [2].

Par ailleurs, il a été montré que les antipsychotiques et les thymorégulateurs ont une activité antiprotozoaire. En effet, la lamotrigine a été développée à partir de traitements antipaludéens [18, 52].

Cependant l'activité antiparasitaire (toxoplasmose) semble variable selon les thymorégulateurs, avec une meilleure activité pour l'acide valproïque [52]. De la même manière, il a été démontré que l'amantadine, un antiviral utilisé contre le BDV (*Borna disease virus*), atténuait les symptômes dépressifs [112]. Il a été supposé que l'amantadine exerçait un effet antiviral et un effet antidépresseur chez les patients bipolaires infectés par le BDV [13]. Un essai ouvert a montré que l'amantadine avait une efficacité comparable aux antidépresseurs standards, chez les patients bipolaires de type I [35]. Dans cette étude, la majorité des réponders évoluait vers une antigénémie BDV négative, alors que plus de 80 p. 100 des non-réponders étaient encore positifs. Les patients bipolaires de type I dont on avait montré qu'ils étaient infectés par le BDV ont eu une amélioration clinique rapide sans développer de (hypo)manie [35]. Cependant, la relation entre infection à BDV et trouble de l'humeur reste controversée [47]. L'amantadine est aussi connue pour avoir un effet amphétamine-like et des propriétés agonistes sur les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) ainsi que d'autres effets sur les neurotransmetteurs [50].

Une étude récente [34] a étudié l'effet de plusieurs psychotropes (acide valproïque, halopéridol, rispéridone, et clozapine) sur la transcription d'HERV ; le traitement par acide valproïque était associé à une augmentation de l'activité de HERV-W chez les patients schizophrènes. Cette étude a également retrouvé une *up-regulation* d'éléments HERV-K chez les patients bipolaires, indépendamment du traitement.

L'association entre inflammation et trouble bipolaire a mené à proposer des cibles thérapeutiques spécifiques. Les antipsychotiques, les thymorégulateurs et l'électroconvulsivothérapie sont bien connus pour diminuer les taux de cytokines *in vivo* et *in vitro* [58, 59]. Cependant, il est souvent difficile de déterminer si les variations des taux de cytokines sont dues aux propriétés pharmacologiques des médicaments ou s'ils reflètent des changements dans l'état clinique du patient traité [27]. De plus, chez des volontaires sains, il a été démontré que le lithium est associé à une diminution significative du taux de cytokines [14]. Ainsi des études sur des patients bipolaires ou unipolaires sous lithium ont-ils montré une normalisation des paramètres immunitaires [70, 71, 95, 96, 103]. De plus, un traitement par lithium chez des sujets sains induit un *switch* de la réponse T_H1 vers T_H2 , atténue les rejets liés à la transplantation [17] et modifie l'expression de la maladie chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique [57, 60]. Récemment,

une étude rétrospective a montré qu'un taux élevé de TNF était associé à une moins bonne réponse au lithium [45]. Une étude animale récente [81] étudiant des cellules gliales de rat en état inflammatoire a retrouvé que l'administration de lithium était associée à une diminution de médiateurs inflammatoires importants comme le TNF- α , l'IL-1 β , la PGE₂ (prostaglandine E₂), le NO et la COX-2.

Un des mécanismes possibles est que les thymorégulateurs atténuent la cascade arachidonique au niveau cérébral (acide arachidonique-phospholipase A₂-enzymes cyclo-oxygénase COX) et régulent ainsi la neuro-inflammation et l'excitotoxicité.

Chez le rat, il a été démontré que les thymorégulateurs (lithium, carbamazépine, valproate, lamotrigine) diminuent la transcription de la phospholipase A₂ et de la COX-2 et réduit les niveaux d'AP-2 (*activator protein 2*) et de NF- κ B (facteurs de transcriptions de ces deux enzymes). Les auteurs retrouvaient également une diminution du *turnover* de l'acide arachidonique dans les phospholipides membranaires des cellules cérébrales [94].

Chez le rat, la lamotrigine bloque les effets aigus du récepteur NMDA sur la cascade arachidonique : cela a pour conséquence une diminution de l'activité cérébrale des enzymes COX et des concentrations de PGE₂ [92].

Il a aussi été démontré que l'aspirine, ajouté au lithium, réduit la progression de la maladie bipolaire [106]. Plusieurs essais thérapeutiques étudiant les anti-COX-2 ont été réalisés. Le rofécoxib, un inhibiteur de la COX-2, possède des effets antidépresseurs. La comorbidité dépressive a été évaluée chez 2 228 patients atteints d'arthrose, traités par rofécoxib. Avant le traitement, 15 p. 100 des patients avaient un syndrome dépressif ; cette incidence diminue significativement à 3 p. 100 sous traitement par 25 mg de rofécoxib [25]. De plus le célécoxib, un inhibiteur de la COX-2 aurait des effets positifs sur les cognitions [77].

En effet, dans un essai contrôlé randomisé associant un inhibiteur de la COX-2 associé à la réboxétine (un antidépresseur inhibant la recapture de la noradrénaline), le groupe celecoxib a eu une amélioration significativement plus élevée comparé au groupe traité par la reboxétine seule [78]. Les inhibiteurs de la COX-2 pourraient diminuer les taux de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, le TNF, et les prostaglandines PGE₂. Une autre approche thérapeutique intéressante pourrait être le traitement de la dépression bipolaire avec des acides gras oméga 3 comme l'acide eicosapentaénoïque (EPA). En effet, plusieurs études ont montré l'efficacité du traitement par oméga 3

dans le trouble bipolaire avec toutefois des résultats contradictoires. Une méta-analyse récente [99] étudiant l'effet des omégas 3 dans la dépression bipolaire (n = 291) et la manie (n = 291) a retrouvé une efficacité significative de l'adjonction d'omégas 3 dans le traitement de la dépression bipolaire, mais pas dans le traitement de la manie. Cette action pourrait s'expliquer par l'incorporation d'EPA dans les membranes cellulaires qui inhibe l'action de la phospholipase A₂, une enzyme jouant un rôle majeur dans la production de molécules second messenger, comme l'acide arachidonique ou inhiber les molécules de signalisation en aval comme la protéine kinase C [100].

CONCLUSION

De forts arguments plaident en faveur d'un déséquilibre immuno-inflammatoire dans le trouble bipolaire. L'implication du système immunitaire dans les différentes phases de la maladie bipolaire semble confirmer ces hypothèses, laissant espérer l'identification de biosignatures qui seront de nouveaux outils pour améliorer le diagnostic et l'identification de marqueurs pronostiques. Cette nouvelle approche offre de grandes promesses pour une meilleure compréhension de l'étiopathogénie des troubles bipolaires, la prévention et la mise en place de traitements personnalisés.

RÉFÉRENCES

1. AHRENS B, MÜLLER-OERLINGHAUSEN B, SCHOU M et al. Excess cardiovascular and suicide mortality of affective disorders may be reduced by lithium prophylaxis. *J Affect Disord*, 1995, 33 : 67-75.
2. AMSTERDAM JD, MAISLIN G, POTTER L, GIUNTOLI R. Reduced rate of recurrent genital herpes infections with lithium carbonate. *Psychopharmacol Bull*, 1990, 26 : 343-347.
3. AMSTERDAM JD, MAISLIN G, RYBAKOWSKI J. A possible antiviral action of lithium carbonate in herpes simplex virus infections. *Biol Psychiatry*, 1990, 27 : 447-453.
4. ANDREAZZA AC, KAPCZINSKI F, KAUER-SANT'ANNA M et al. 3-Nitrotyrosine and glutathione antioxidant system in patients in the early and late stages of bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci*, 2009, 34 : 263-271.
5. ANDREAZZA AC, KAUER-SANT'ANNA M, FREY BN et al. Oxidative stress markers in bipolar disorder : a meta-analysis. *J Affect Disord*, 2008, 111 : 135-144.
6. ANDREAZZA AC, SHAO L, WANG JF, YOUNG LT. Mitochondrial complex I activity and oxidative damage to mitochondrial proteins in the prefrontal cortex of

- patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2010, *67*: 360-368.
7. AYAS NT, WHITE DP, MANSON JE et al. A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med*, 2003, *163*: 205-209.
 8. BARBOSA IG, ROCHA NP, BAUER ME et al. Chemokines in bipolar disorder : trait or state ? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2013, *263*: 159-165.
 9. BERK M, CONUS P, LUCAS N et al. Setting the stage : from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2007, *9*: 671-678.
 10. BERK M, HALLAM K, LUCAS N et al. Early intervention in bipolar disorder : opportunities and pitfalls. *Med J Aust*, 2007, *187* (Suppl. 7) : S11-SS14.
 11. BERNTON EW, BEACH JE, HOLADAY JW et al. Release of multiple hormones by a direct action of interleukin-1 on pituitary cells. *Science*, 1987, *238*: 519-521.
 12. BIEDERMAN J, KELLER M, LAVORI P et al. HLA haplotype A26-B38 in affective disorders : lack of association. *Biol Psychiatry*, 1987, *22*: 221-224.
 13. BODE L, DIETRICH DE, STOYLOFF R et al. Amantadine and human Borna disease virus in vitro and in vivo in an infected patient with bipolar depression. *Lancet*, 1997, *349*: 178-179.
 14. BOUFIDOU F, NIKOLAOU C, ALEVIZOS B et al. Cytokine production in bipolar affective disorder patients under lithium treatment. *J Affect Disord*, 2004, *82*: 309-313.
 15. BOZIKAS VP, ANAGNOSTOULI MC, PETRIKIS P et al. Familial bipolar disorder and multiple sclerosis : a three-generation HLA family study. *Prog Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry*, 2003, *27*: 835-839.
 16. BRIETZKE E, KAUER-SANT'ANNA M, TEIXEIRA AL, KAPCZINSKI F. Abnormalities in serum chemokine levels in euthymic patients with bipolar disorder. *Brain Behav Immun*, 2009, *23*: 1079-1082.
 17. BUBAK-SATORA M, SKOWRON-CENDRZAK A, KUBERA M. The effect of lithium chloride treatment on cell-mediated immunity in mice. *Folia Biol (Krakow)*, 1991, *39*: 21-24.
 18. CALABRESE JR, RAPPORT DJ, SHELTON MD et al. Clinical studies on the use of lamotrigine in bipolar disorder. *Neuropsychobiology*, 1998, *38*: 185-191.
 19. CARDENAS J, FRYE MA, MARUSAK SL et al. Modal subcomponents of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2008, *106*: 91-97.
 20. CASSIDY F, AHEARN E, CARROLL BJ. Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic-depressive patients. *Am J Psychiatry*, 1999, *156*: 1417-1420.
 21. CATALDO AM, MCPHIE DL, LANGE NT et al. Abnormalities in mitochondrial structure in cells from patients with bipolar disorder. *Am J Pathol*, 2010, *177*: 575-585.
 22. CERRI AP, AROSIO B, VIAZZOLI C et al. The -308 (G/A) single nucleotide polymorphism in the TNF-alpha gene and the risk of major depression in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2010, *25*: 219-223.
 23. CHANG CK, HAYES RD, PERERA G et al. Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London. *PLoS One*, 2011, *6*: e19590.
 24. CLERICI M, AROSIO B, MUNDO E et al. Cytokine polymorphisms in the pathophysiology of mood disorders. *CNS Spectr*, 2009, *14*: 419-425.
 25. COLLANTES-ESTEVEZ E, FERNANDEZ-PEREZ C. Improved control of osteoarthritis pain and self-reported health status in non-responders to celecoxib switched to rofecoxib : results of PAVIA, an open-label post-marketing survey in Spain. *Curr Med Res Opin*, 2003, *19*: 402-410.
 26. CORRADO E, RIZZO M, COPPOLA G et al. An update on the role of markers of inflammation in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*, 2010, *17*: 1-11.
 27. CUNHA AB, ANDREAZZA AC, GOMES FA et al. Investigation of serum high-sensitive C-reactive protein levels across all mood states in bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2008, *258*: 300-304.
 28. CZERSKI PM, RYBAKOWSKI F, KAPELSKI P et al. Association of tumor necrosis factor -308G/A promoter polymorphism with schizophrenia and bipolar affective disorder in a Polish population. *Neuropsychobiology*, 2008, *57*: 88-94.
 29. DE BERARDIS D, CONTI CM, CAMPANELLA D et al. Evaluation of C-reactive protein and total serum cholesterol in adult patients with bipolar disorder. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2008, *21*: 319-324.
 30. DICKERSON F, STALLINGS C, ORIGONI A et al. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with mania symptoms in outpatients with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, *31*: 952-955.
 31. DICKERSON F, STALLINGS C, ORIGONI A et al. Markers of gluten sensitivity and celiac disease in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2011, *13*: 52-58.
 32. DICKERSON F, STALLINGS C, ORIGONI A et al. Markers of gluten sensitivity in acute mania : a longitudinal study. *Psychiatry Res*, 2012, *196*: 68-71.
 33. DICKERSON F, STALLINGS C, VAUGHAN C et al. Antibodies to the glutamate receptor in mania. *Bipolar Disord*, 2012, *14*: 547-553.
 34. DIEM O, SCHÄFFNER M, SEIFARTH W, LEIB-MÖSCH C. Influence of antipsychotic drugs on human endogenous retrovirus (HERV) transcription in brain cells. *PLoS One*, 2012, *7*: e30054.
 35. DIETRICH DE, BODE L, SPANNHUTH CW et al. Amantadine in depressive patients with Borna disease virus (BDV) infection : an open trial. *Bipolar Disord*, 2000, *2*: 65-70.
 36. DINARELLO CA. The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol*, 2002, *20* (Suppl. 27) : S1-S13.
 37. DREXHAGE RC, HOOGENBOEZEM TH, VERSNEL MA et al. The activation of monocyte and T cell networks in patients with bipolar disorder. *Brain Behav Immun*, 2011, *25*: 1206-1213.
 38. EATON WW, PEDERSEN MG, NIELSEN PR, MORTENSEN PB. Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis. *Bipolar Disord*, 2010, *12*: 638-646.
 39. EKLUND CM. Proinflammatory cytokines in CRP baseline regulation. *Adv Clin Chem*, 2009, *48*: 111-136.

40. FIEDOROWICZ JG, SOLOMON DA, ENDICOTT J et al. Manic/hypomanic symptom burden and cardiovascular mortality in bipolar disorder. *Psychosom Med*, 2009, *71* : 598-606.
41. FRANK O, GIEHL M, ZHENG C et al. Human endogenous retrovirus expression profiles in samples from brains of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *J Virol*, 2005, *79* : 10890-10901.
42. GOLDSTEIN BI, KEMP DE, SOCZYNSKA JK, MCINTYRE RS. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 2009, *70* : 1078-1090.
43. GRANDE I, MAGALHÃES PV, KUNZ M et al. Mediators of allostasis and systemic toxicity in bipolar disorder. *Physiol Behav*, 2012, *106* : 46-50.
44. GREENLAND P, ALPERT JS, BELLER GA et al. Endogenous retroviruses in the human genome sequence. *Genome Biol*, 2001, *2* : 1017.1-1017.5.
45. GULOXSUZ S, ALTINBAS K, AKTAS CETIN E et al. Evidence for an association between tumor necrosis factor-alpha levels and lithium response. *J Affect Disord*, 2012, *143* : 148-152.
46. HARVEY AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder : seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am J Psychiatry*, 2008, *165* : 820-829.
47. HORNIG M, BRIESE T, LICINIO J et al. Absence of evidence for bornavirus infection in schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder. *Mol Psychiatry*, 2012, *17* : 486-493.
48. HOWREN MB, LAMKIN DM, SULS J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6 : a meta-analysis. *Psychosom Med*, 2009, *71* : 171-186.
49. HUANG TL, LIN FC. High-sensitivity C-reactive protein levels in patients with major depressive disorder and bipolar mania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, *31* : 370-372.
50. HUBER TJ, DIETRICH DE, EMRICH HM. Possible use of amantadine in depression. *Pharmacopsychiatry*, 1999, *32* : 47-55.
51. HWANG JP, TSAI SJ, HONG CJ et al. Interleukin-1 beta -511C/T genetic polymorphism is associated with age of onset of geriatric depression. *Neuromolecular Med*, 2009, *11* : 322-327.
52. JONES-BRANDO L, TORREY EF, YOLKEN R. Drugs used in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder inhibit the replication of *Toxoplasma gondii*. *Schizophr Res*, 2003, *62* : 237-244.
53. KAPCZINSKI F, DIAS VV, KAUER-SANT'ANNA M et al. The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009, *33* : 1366-1371.
54. KAUER-SANT'ANNA M, KAPCZINSKI F, ANDREAZZA AC et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2009, *12* : 447-458.
55. KIM HW, RAPOPORT SI, RAO JS. Altered arachidonic acid cascade enzymes in postmortem brain from bipolar disorder patients. *Mol Psychiatry*, 2011, *16* : 419-428.
56. KIM YK, JUNG HG, MYINT AM et al. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2007, *104* : 91-95.
57. KRAUSE I, COHEN J, BLANK M et al. Distribution of two common idiotypes of anticardiolipin antibodies in sera of patients with primary antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus and monoclonal gammopathies. *Lupus*, 1992, *1* : 91-96.
58. KRONFOL Z, LEMAY L, NAIR M, KLUGER M. Electroconvulsive therapy increases plasma levels of interleukin-6. *Ann NY Acad Sci*, 1990, *594* : 463-465.
59. KRONFOL Z, REMICK DG. Cytokines and the brain : implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry*, 2000, *157* : 683-694.
60. KUCHARZ EJ, SIERAKOWSKI SJ, GOODWIN JS. Lithium in vitro enhances interleukin-2 production by T cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 1993, *15* : 515-523.
61. KUNZ M, CERESÉR KM, GOI PD et al. Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF- α in patients with bipolar disorder and schizophrenia : differences in pro- and anti-inflammatory balance. *Rev Bras Psiquiatr*, 2011, *33* : 268-274.
62. KUPKA RW, REGEER EJ. Bipolar mood disorders. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2007, *151* : 2256-2260.
63. Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What does minor elevation of C-reactive protein signify ? *Am J Med*, 2006, *119* : 166e17-166e28.
64. LAAKSONEN D, LAKKA HM, NISKANEN L et al. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus : application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*, 2002, *156* : 1070-1077.
65. LAKKA HM, LAAKSONEN DE, LAKKA TA et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*, 2002, *288* : 2709-2716.
66. LANGE T, DIMITROV S, BORN J. Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system. *Ann NY Acad Sci*, 2010, *1193* : 48-59.
67. LIEB J. Immunopotential and inhibition of herpes virus activation during therapy with lithium carbonate. *Med Hypotheses*, 1981, *7* : 885-890.
68. LIEB J. Lithium and antidepressants : inhibiting eicosanoids, stimulating immunity, and defeating microorganisms. *Med Hypotheses*, 2002, *59* : 429-432.
69. LIEB J. Lithium and antidepressants : stimulating immune function and preventing and reversing infection. *Med Hypotheses*, 2007, *69* : 8-11.
70. MAES M, CALABRESE J, JAYATHILAKE K, MELTZER HY. Effects of subchronic treatment with valproate on L-5-HTP-induced cortisol responses in mania : evidence for increased central serotonergic neurotransmission. *Psychiatry Res*, 1997, *71* : 67-76.
71. MAES M, DELANGE J, RANJAN R et al. Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression : modulation by psychotropic drugs. *Psychiatry Res*, 1997, *66* : 1-11.
72. MAES M, RUCKOANICH P, CHANG YS et al. Multiple aberrations in shared inflammatory and oxidative &

- nitrosative stress (IO&NS) pathways explain the co-association of depression and cardiovascular disorder (CVD) and the increased risk for CVD and due mortality in depressed patients. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35 : 769-783.
73. McINTYRE RS, DANILEWIZ M, LIAUW S et al. Bipolar disorder and metabolic syndrome : an international perspective. *J Affect Disord*, 2010, 126 : 366-387.
 74. McINTYRE RS, KONARSKI JZ, MISENER VL, KENNEDY SH. Bipolar disorder and diabetes mellitus : epidemiology, etiology, and treatment implications. *Ann Clin Psychiatry*, 2005, 17 : 83-93.
 75. MOLLACE V, MUSCOLI C, MASINI E et al. Modulation of prostaglandin biosynthesis by nitric oxide and nitric oxide donors. *Pharmacol Rev*, 2005, 57 : 217-252.
 76. MORIMOTO K, MURASUGI T, ODA T. Acute neuroinflammation exacerbates excitotoxicity in rat hippocampus in vivo. *Exp Neurol*, 2002, 177 : 95-104.
 77. MULLER N, RIEDEL M, SCHWARZ MJ. Psychotropic effects of COX-2 inhibitors : a possible new approach for the treatment of psychiatric disorders. *Pharmacopsychiatry*, 2004, 37 : 266-269.
 78. MULLER N, SCHWARZ MJ, DEHNING S et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression : results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol Psychiatry*, 2006, 11 : 680-684.
 79. MULLINGTON JM, HAACK M, TOTH M et al. Cardiovascular, inflammatory and metabolic consequences of sleep deprivation. *Progr Cardiovasc Dis*, 2009, 51 : 294-302.
 80. MURRAY DP, WEINER M, PRABHAKAR M, FIEDOROWICZ JG. Mania and mortality : why the excess cardiovascular risk in bipolar disorder ? *Curr Psychiatry Rep*, 2009, 11 : 475-480.
 81. NAHMAN S, BELMAKER R, AZAB AN. Effects of lithium on lipopolysaccharide-induced inflammation in rat primary glia cells. *Innate Immun*, 2012, 18 : 447-458.
 82. NELLAKER C, YAO Y, JONES-BRANDO L et al. Transactivation of elements in the human endogenous retrovirus W family by viral infection. *Retrovirology*, 2006, 3 : 44.
 83. O'BRIEN SM, SCULLY P, SCOTT LV, DINAN TG. Cytokine profiles in bipolar affective disorder : focus on acutely ill patients. *J Affect Disord*, 2006, 90 : 263-267.
 84. ORTIZ-DOMINGUEZ A, HERNANDEZ ME, BERLANGA C et al. Immune variations in bipolar disorder : phasic differences. *Bipolar Disord*, 2007, 9 : 596-602.
 85. OSBY U, BRANDT L, CORREIA N et al. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry*, 2001, 58 : 844-850.
 86. OZCAN ME, TASKIN R, BANOGLU R et al. HLA antigens in schizophrenia and mood disorders. *Biol Psychiatry*, 1996, 39 : 891-895.
 87. PADMOS RC, HILLEGERS MH, KNIJFF EM et al. A discriminating messenger RNA signature for bipolar disorder formed by an aberrant expression of inflammatory genes in monocytes. *Arch Gen Psychiatry*, 2008, 65 : 395-407.
 88. PAPIOL S, MOLINA V, DESCO M et al. Gray matter deficits in bipolar disorder are associated with genetic variability at interleukin-1 beta gene (2q13). *Genes Brain Behav*, 2008, 7 : 796-801.
 89. PASCO JA, NICHOLSON GC, WILLIAMS LJ et al. Association of high-sensitivity C-reactive protein with de novo major depression. *Br J Psychiatry*, 2010, 197 : 372-377.
 90. PERRON H, HAMDANI N, FAUCARD R et al. Molecular characteristics of human endogenous retrovirus type-W in schizophrenia and bipolar disorder. *Transl Psychiatry*, 2012, 2 : e201.
 91. PERRON H, SUH M, LALANDE B et al. Herpes simplex virus ICP0 and ICP4 immediate early proteins strongly enhance expression of a retrovirus harboured by a leptomeningeal cell line from a patient with multiple sclerosis. *J Gen Virol*, 1993, 74 : 65-72.
 92. RAMADAN E, BASSELIN M, RAO JS et al. Lamotrigine blocks NMDA receptor-initiated arachidonic acid signaling in rat brain : implications for its efficacy in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2012, 15 : 931-943.
 93. RAO JS, HARRY GJ, RAPOPORT SI, KIM HW. Increased excitotoxicity and neuroinflammatory markers in post-mortem frontal cortex from bipolar disorder patients. *Mol Psychiatry*, 2010, 15, 384-392.
 94. RAO JS, RAPOPORT SI. Mood-stabilizers target the brain arachidonic acid cascade. *Curr Mol Pharmacol*, 2009, 2 : 207-214.
 95. RAPAPORT MH, GUYLAI L, WHYBROW P. Immune parameters in rapid cycling bipolar patients before and after lithium treatment. *J Psychiatr Res*, 1999, 33 : 335-340.
 96. RAPAPORT MH. Immune parameters in euthymic bipolar patients and normal volunteers. *J Affect Disord*, 1994, 32 : 149-156.
 97. ROSHANAIE-MOGHADDAM B, KATON W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder : a review. *Psychiatr Serv*, 2009, 60 : 147-156.
 98. SAPOLSKY R, RIVIER C, YAMAMOTO G et al. Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Science*, 1987, 238 : 522-524.
 99. SARRIS J, MISCHOULON D, SCHWEITZER I. Omega-3 for bipolar disorder : meta-analyses of use in mania and bipolar depression. *J Clin Psychiatry*, 2012, 73 : 81-86.
 100. SEUNG KIM HF, WEEBER EJ, SWEATT JD et al. Inhibitory effects of omega-3 fatty acids on protein kinase C activity in vitro. *Mol Psychiatry*, 2001, 6 : 246-248.
 101. SEVERANCE EG, DICKERSON FB, HALLING M et al. Subunit and whole molecule specificity of the anti-bovine casein immune response in recent onset psychosis and schizophrenia. *Schizophr Res*, 2010, 118 : 240-247.
 102. SHENKMAN L, BORKOWSKY W, SHOPSIN B. Lithium as an immunologic adjuvant. *Med Hypotheses*, 1980, 6 : 1-6.
 103. SLUZIEWSKA A, SOBIESKA M, RYBAKOWSKI JK. Changes in acute-phase proteins during lithium potentiation of antidepressants in refractory depression. *Neuropsychobiology*, 1997, 35 : 123-127.

104. SÖDERLUND J, OLSSON SK, SAMUELSSON M et al. Elevation of cerebrospinal fluid interleukin-1 β in bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci*, 2011, *36* : 114-118.
105. SOROKINA TT, EVSEGNEEV RA, LEVIN VI, SEMENOV GV. Features of the distribution of HLA-antigens among patients with endogenous psychosis. *Zh Nevropatol Psikiatr Im S S Korsakova*, 1987, *87* : 885-888.
106. STOLK P, SOUVEREIN PC, WILTING I et al. Is aspirin useful in patients on lithium ? A pharmacoepidemiological study related to bipolar disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2010, *82* : 9-14.
107. SZABO ST, MACHADO-VIEIRA R, YUAN P et al. Glutamate receptors as targets of protein kinase C in the pathophysiology and treatment of animal models of mania. *Neuropharmacology*, 2009, *56* : 47-55.
108. THORSBY E, LIE BA. HLA associated genetic predisposition to autoimmune diseases : Genes involved and possible mechanisms. *Transpl Immunol*, 2005, *14* : 175-182.
109. TSAI SY, CHEN KP, YANG YY et al. Activation of indices of cell-mediated immunity in bipolar mania. *Biol Psychiatry*, 1999, *45* : 989-994.
110. TSAI SY, CHUNG KH, WU JY et al. Inflammatory markers and their relationships with leptin and insulin from acute mania to full remission in bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2012, *136* : 110-116.
111. UÇOK A, AKAR U, POLAT A, YAZICI O. Human leukocyte antigen alleles in patients with bipolar disorder in Turkey. *Eur Psychiatry*, 2005, *20* : 83.
112. VALE S, ESPEJEL MA, DOMINGUEZ JC. Amantadine in depression. *Lancet*, 1971, *2* : 437.
113. VENTURA T, LOBO A, MARCO JC. HLA antigens in bipolar affective patients. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*, 1990, *18* : 339-343.
114. VONK R, VAN DER SCHOT AC, KAHN RS et al. Is autoimmune thyroiditis part of the genetic vulnerability (or an endophenotype) for bipolar disorder ? *Biol Psychiatry*, 2007, *62* : 135-140.
115. WADEE AA, KUSCHKE RH, WOOD LA et al. Serological observations in patients suffering from acute manic episodes. *Hum Psychopharmacol*, 2002, *17* : 175-179.
116. WEIS S, LLENOS IC, SABUNCIYAN S et al. Reduced expression of human endogenous retrovirus (HERV)-W GAG protein in the cingulate gyrus and hippocampus in schizophrenia, bipolar disorder, and depression. *J Neural Transm*, 2007, *114* : 645-655.
117. YOLKEN RH, KARLSSON H, YEE F et al. Endogenous retroviruses and schizophrenia. *Brain Res Rev*, 2000, *31* : 193-199.

CHRONOBIOLOGIE, SOMMEIL ET RYTHMES CIRCADIENS DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES

.....

C. Boudebessé, V. Milhiet et B. Etain

Les rythmes circadiens sont des phénomènes physiologiques d'une période d'environ 24 heures régulés par l'horloge interne. L'étymologie du terme circadien est latine : *circa* voulant dire « approximativement », et *dies* signifiant « jour ». Le sommeil, quant à lui, peut se définir comme des modifications de l'état de conscience, du tonus musculaire et de l'activité cérébrale. Il peut se caractériser par son architecture, sa durée, sa continuité et sa qualité. Il est soumis au processus homéostatique (besoin de sommeil qui s'accroît avec le temps) et au processus circadien. Les perturbations du sommeil et des rythmes circadiens sont notables dans les troubles bipolaires. Nous aborderons au cours de ce chapitre les bases de la chronobiologie, les caractéristiques circadiennes et du sommeil propres au trouble bipolaire et un modèle physiopathologique du trouble bipolaire intégrant les corrélats phénotypiques et génétiques circadiens.

HORLOGE INTERNE

Les rythmes circadiens sont sous la dépendance d'une horloge moléculaire endogène subissant l'influence de synchronisateurs environnementaux.

Anatomie et mécanismes de l'horloge interne principale

Chez les mammifères, l'horloge interne principale, responsable de l'organisation temporelle des rythmes internes, se situe dans les noyaux supra-chiasmiques

(NSC), structure paire, localisés au niveau de l'hypothalamus médian, entre le chiasma optique et les corps mamillaires. Les NSC peuvent être considérés comme un système intégrant les informations des synchronisateurs lumineux et non lumineux. Les voies afférentes aux NSC comprennent entre autre les faisceaux rétino-hypothalamiques, véhiculant le message lumineux capté par la rétine grâce à un photopigment circadien, la mélanopsine. Les NSC propagent un signal synchronisant aux autres régions cérébrales, permettant un contrôle des systèmes circadiens périphériques dans tout l'organisme (foie, tissu neuro-endocrine...). Le système circadien et les neurotransmetteurs impliqués dans la régulation de l'humeur semblent interagir étroitement. Plusieurs études chez les rongeurs rapportent des variations circadiennes de la synthèse et du catabolisme de la sérotonine, de la dopamine et de la noradrénaline. La propagation du message régissant les rythmes circadiens dans l'ensemble de l'organisme s'accomplit également par voie humorale via la mélatonine. Cette neurohormone, synthétisée à partir de la sérotonine, est sécrétée par la glande pinéale. Elle apparaît comme l'indicateur principal de la nuit biologique endogène à l'ensemble de l'organisme. Elle est sécrétée pendant la nuit, supprimée par la lumière et sa sécrétion varie avec les saisons.

Gènes circadiens

Le mécanisme de l'horloge dans les noyaux supra-chiasmiques est régi par un cycle impliquant de multiples gènes, cycle autorégulé par plusieurs boucles de rétrocontrôle transcriptionnel (*E-boxes*,

D-boxes, RORE) et traductionnel (épissage, exportation nucléaire, traduction de l'ARN messager, stabilisation, dégradation et importation nucléaire protéique). Les rythmes circadiens dépendent de l'expression de gènes circadiens dits « de l'horloge », conservés au cours de l'évolution. Chez les mammifères, les facteurs de transcription des gènes *CLOCK* et *BMAL1* occupent une place clef dans la régulation de l'horloge endogène. Leurs protéines *CLOCK* et *BMAL1* s'hétérodimérisent, se lient à des régions promotrices, activant ainsi l'expression d'autres gènes circadiens, notamment *PER* et *CRY*. Les transcrits protéiques *PER* et *CRY* forment ainsi à leur tour un hétérodimère capable d'inhiber la transcription induite par *CLOCK/BMAL1* et inhibent ainsi leur propre expression par rétroaction négative [23]. Le complexe *PER-CRY* est ensuite dégradé et le complexe *CLOCK-BMAL1* peut de nouveau activer un nouveau cycle de transcription. Dans une seconde boucle, les hétérodimères *CLOCK-BMAL1* activent la transcription de récepteurs nucléaires orphelins liés à l'acide rétinoïde : *REV-ERB* et *ROR*. Après un retour dans le noyau, les protéines *ROR* et *REV-ERB* régulent à leur tour la transcription du gène *BMAL1* en se liant à des séquences spécifiques localisées sur son promoteur : *ROR* active alors que *REV-ERB* réprime la transcription du gène *BMAL1*.

Cette boucle de transcription s'accomplit sur une période d'environ 24 heures. L'expression de *BMAL1* atteint son pic pendant la nuit biologique, à l'opposé de celui de *PER* qui survient pendant le jour biologique. Elle est observée au niveau des NSC, mais aussi au sein des noyaux paraventriculaires, de la glande pinéale et de multiples organes périphériques [25].

Synchronisateurs

Le synchroniseur environnemental principal des rythmes circadiens chez les mammifères est le cycle jour/nuit. La modification de la phase circadienne en réponse à la lumière dépend de l'heure de la stimulation lumineuse. Un retard de phase est observé lors d'une stimulation lumineuse en début de nuit biologique (soit le soir chez l'homme), et une avance de phase après une stimulation lumineuse en fin de nuit biologique (soit le matin).

À un moindre degré, le pacemaker circadien répond aussi à des signaux non photiques, incluant l'activité locomotrice, la prise alimentaire, la température ambiante, les exigences sociales... Les relations interpersonnelles et les tâches sociales qui peuvent

ainsi influencer les rythmes biologiques sont appelés *Zeitgebers* sociaux [4] ou « donneurs de temps ». Ils comprennent par exemple : l'heure du premier contact social, l'heure de début de l'activité professionnelle ou scolaire, les heures de repas, les heures de lever et de coucher imposées par des contraintes sociales.

Fonction de l'horloge interne

La fonction principale de l'horloge biologique est d'ajuster la période circadienne endogène à celle de l'environnement. La période endogène dure approximativement 24,2 heures et c'est cette non-adéquation exacte avec la durée d'un jour astronomique qui rend indispensable une « mise à l'heure » quotidienne de l'horloge biologique. De plus, il existe une variabilité interindividuelle de la période endogène circadienne entre 23 h 30 et 24 h 30 ; 75 p. 100 de la population auraient une période endogène circadienne supérieure à 24 heures et environ 25 p. 100 une période inférieure à 24 heures [7]. L'intégration des synchronisateurs externes par l'horloge interne permet l'adaptation au changement de saison et de fuseau horaire lors des voyages.

RYTHMES CIRCADIENS ET SOMMEIL DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES

L'horloge interne régit des rythmes biologiques variés comme ceux, parmi les plus étudiés, de la sécrétion du cortisol et de mélatonine, la température centrale, les rythmes veille-sommeil, l'activité motrice diurne. À la difficulté de mesure des différents marqueurs circadiens s'ajoute la complexité inhérente à l'étude des troubles bipolaires, caractérisés par une alternance d'épisodes dépressifs ou maniaques et de périodes de rémission. Cela implique la nécessité de prendre en considération les dimensions circadiennes « traits » (indépendantes de l'état thymique) et les « états » (fonction de l'état thymique).

Phénotypes circadiens comportementaux

Les caractéristiques « états » sont par définition observées lors des épisodes thymiques. Les perturbations du sommeil sont le symptôme clef des épisodes

thymiques, quelle qu'en soit la polarité. Une réduction de la durée du sommeil est communément rapportée durant les épisodes maniaques, tandis que des insomnies ou des hypersomnies ainsi que des réveils matinaux précoces le sont pendant les épisodes dépressifs. De plus, les interventions thérapeutiques ciblant le sommeil – comme la restriction de sommeil – se montrent efficaces dans la dépression bipolaire [26], mais peuvent malgré tout déclencher un virage maniaque si la réduction est trop importante.

Les caractéristiques « traits » sont mesurées en période euthymique. L'évaluation par des questionnaires de matinalité-vespéralité, mettent en évidence un chronotype significativement plus vespéral chez les patients bipolaires comparés aux sujets témoins [15], pouvant suggérer un retard de phase circadienne. On remarque d'autre part, chez des patients bipolaires euthymiques, des horaires des routines sociales (premier contact social, petit-déjeuner, départ du domicile et le début de l'activité scolaire ou professionnelle) plus tardifs comparés à des témoins sains, mesurés par la *social rhythms metric* (SRM) [10]. En comparant le sommeil de patients bipolaires euthymiques avec celui de patients insomniaques et de témoins sains, on retrouve des critères diagnostiques d'insomnie primaire chez 55 p. 100 des bipolaires, un score à l'index de qualité du sommeil de Pittsburgh (PSQI) supérieur à 5, révélant des perturbations du sommeil cliniquement significatives chez 70 p. 100 des patients bipolaires, une qualité subjective du sommeil moindre, une latence du sommeil et une durée des éveils nocturnes plus longues chez les patients bipolaires comparé aux bons dormeurs [8]. En ce qui concerne les apparentés, aucune différence significative n'est observée au niveau du SRM et du PSQI chez des enfants dont l'un des parents présente un trouble bipolaire, comparés à des enfants de parents normaux [11].

Marqueurs circadiens endocriniens

La mélatonine et le cortisol constituent les marqueurs circadiens endocriniens les plus étudiés dans les troubles bipolaires [17]. La mélatonine indique la nuit biologique à l'ensemble de l'organisme. En situation normale, son taux croît pendant la nuit, décroît autour de l'heure de lever habituelle et reste quasiment indétectable pendant la journée. Sous contrôle du pacemaker circadien, cette neurohormone reste néanmoins sensible aux synchronisateurs environnementaux, avec une sécrétion diminuée par la lumière. La décroissance de l'amplitude nocturne

de la mélatonine est observée lors des épisodes dépressifs et persiste en période de rémission chez des patients bipolaires comparés à des contrôles normaux. De plus, la diminution des concentrations de mélatonine plasmatique nocturne en réponse à la lumière est 2 fois plus importante à la fois en période aiguë et euthymique chez des patients sans médication comparativement à des témoins sains. L'hypersensibilité de la mélatonine en réponse à la lumière pourrait constituer un marqueur circadien trait pertinent des troubles bipolaires. Cette hypersensibilité de la mélatonine à la lumière est également observée chez des apparentés de premier degré de patients bipolaires en comparaison à des témoins appariés sur l'âge, ce qui fait de ce marqueur trait un endophénotype probable. L'hypersensibilité à l'effet suppressif de la lumière sur la sécrétion nocturne de mélatonine augmente avec la charge génétique : les enfants sains de deux parents souffrant de troubles thymiques majeurs affichent une plus grande sensibilité que les enfants d'un seul parent malade comparés à des témoins. Cependant, les études relatives à la mélatonine dans les troubles bipolaires sont peu nombreuses et portent sur des effectifs réduits en comparaison des études menées dans les troubles dépressifs unipolaires.

Le cortisol est une hormone sécrétée par les glandes surrénales, synthétisé à partir du cholestérol. Sa régulation est sous contrôle hypothalamo-hypophysaire. La sécrétion de cortisol, comme l'ACTH (hormone corticotrope) et la CRH (*corticotropin-releasing hormone*), suit un cycle hautement rythmique de 24 heures, ce qui en fait un marqueur circadien important. En population générale, le taux de cortisol décroît pendant le jour biologique, avec un minimum autour de l'heure de coucher habituel, et croît en seconde partie de nuit biologique avec un pic peu avant l'heure de réveil habituel. Le taux moyen sur 24 heures de cortisol apparaît plus élevé lors des épisodes thymiques dépressifs. Pendant la nuit, le niveau de cortisol est également augmenté pendant des épisodes maniaques comparés à des témoins sains. En période euthymique, le taux de cortisol matinal est plus élevé chez des patients bipolaires qu'en population générale, pouvant constituer un marqueur trait potentiel.

Une augmentation du cortisol vespéral a été rapportée chez des apparentés de premier degré de patients bipolaires, élévation persistante sur des suivis d'au moins 2 ans. Ces données préliminaires font de l'élévation circadienne du cortisol un endophénotype circadien candidat.

Évaluation du sommeil par polysomnographie

La polysomnographie, ou polygraphie nocturne, permet l'enregistrement continu de plusieurs paramètres du sommeil, comprenant : un électro-encéphalogramme, un électromyogramme des membres supérieurs et inférieurs, une saturométrie, un électrocardiogramme. Cet examen médical, fréquemment utilisé à visée diagnostique, fait aussi office de *gold standard* en recherche sur le sommeil. La PSG s'effectue le plus souvent en laboratoire, bien que la technologie ambulatoire se développe progressivement.

Les études de polysomnographie chez les patients bipolaires retrouvent des perturbations, tant lors des épisodes thymiques que lors des rémissions [9]. En phase dépressive, ces études ont mis en évidence une diminution de la latence d'apparition du sommeil paradoxal, une augmentation de la durée du sommeil paradoxal et des perturbations de la continuité du sommeil, en comparaison à des témoins sains. Durant les épisodes maniaques, une réduction de la durée du sommeil, un raccourcissement de la latence d'apparition du sommeil paradoxal et une augmentation de la densité du sommeil paradoxal ont été observés. Un retard de l'heure d'endormissement, une réduction de la durée du sommeil et plus spécifiquement du sommeil profond, avec une réduction de la durée du stade III, sont également retrouvés dans un groupe de patients maniaques comparé à des sujets contrôles. En période de rémission, des éveils nocturnes plus fréquents sont décrits.

Rythmes veille/sommeil et activité diurne mesurée par actigraphie

L'actigraphie, par le simple port en continu d'un accéléromètre au poignet, permet de quantifier les mouvements d'une personne en fonction du temps. Les longues périodes d'inactivité sont assimilées à des périodes de sommeil. C'est un outil de choix dans la recherche sur les rythmes circadiens.

Au cours des décompensations maniaques ou mixtes, sont retrouvées une augmentation du sommeil diurne (siestes), une avance de l'acrophase de 2,1 heures et une diminution de l'amplitude de l'activité diurne, mesurées par actigraphie dans un groupe de patients bipolaires, comparé à un groupe de participants normaux [20]. Ce résultat contre-intuitif de l'augmentation des siestes pourrait être lié à la diminution du sommeil lent (plus « réparateur ») observée

en étude polysomnographique, ainsi que la diminution du besoin de sommeil nocturne exprimée par les patients. En ce qui concerne la dépression, le niveau d'activité motrice diurne des patients dépressifs, unipolaires et bipolaires regroupés, apparaît significativement plus bas que celui des participants contrôles normaux [24]. L'évaluation de caractéristiques circadiennes « traits » par actigraphie est également peu développée et concerne de petits échantillons. On remarque cependant une réplication des résultats d'une étude à l'autre. Les études actigraphiques en période normothymique rapportent une durée de sommeil plus longue [8, 18, 20], un taux d'activité diurne plus bas [8, 10, 20] et une variabilité des *patterns* veille/sommeil plus grande [18, 10] chez les patients bipolaires comparés à des témoins sains ou avec insomnie.

Enfin, l'étude du profil actigraphique d'apparentés de premier degré de patients bipolaires pourrait nous permettre de déceler des endophénotypes candidats pertinents dans l'étude de l'instabilité circadienne dans les troubles bipolaires. La comparaison d'un groupe d'adolescents dont l'un des parents est atteint de trouble bipolaire à un groupe d'enfants de parents non atteints de trouble psychiatrique [11] ne confirme pas les caractéristiques actigraphiques « traits » citées précédemment comme endophénotype.

GÈNES CIRCADIENS DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES

Les perturbations importantes des marqueurs phénotypiques circadiens dans les troubles bipolaires font des gènes codants des protéines circadiennes, impliquées dans ces processus chronobiologiques, des gènes candidats potentiels pour les troubles bipolaires et leur expression clinique [5, 17]. Les résultats génétiques préliminaires proviennent des études d'association génétique classiques, des études d'association sur génome entier (*genome wide association studies* [GWAS]), de l'analyse de la variation du nombre de copies (*copy number variation* [CNV]), de la transcriptomique ainsi que de la génomique fonctionnelle convergente (*functional convergent genomics* [CFG]).

Plusieurs études récentes d'association génétique ont suggéré des associations entre des polymorphismes des gènes circadiens et les troubles bipolaires, en particulier les gènes *CLOCK*, *TIMELESS*, *ARNTL1*, *REV-ERB α* (*NR1D1*) et *PER3* [12, 13, 16, 19, 22].

Trois gènes circadiens ont aussi été associés à un âge de début plus précoce du trouble bipolaire (forme clinique présentant une plus forte implication des facteurs de vulnérabilité génétique) : *PER3* [3], *REV-ERB α* [21] et *GSK-3 β* [1]. Un polymorphisme localisé dans la région 3' du gène *CLOCK* a été associé avec certaines caractéristiques cliniques des troubles bipolaires : une récurrence plus élevée de la maladie, une plus grande activité le soir, un retard d'endormissement et une diminution du sommeil chez les patients bipolaires en phase dépressive [2].

Actuellement, les études permettant de corréler les génotypes des gènes circadiens et les données cliniques (chronotypes, actigraphie, mélatonine...) chez les patients bipolaires manquent, bien qu'un grand intérêt soit porté aux liens entre vulnérabilité génétique et expression circadienne. À ce jour, seule une étude a été publiée montrant que le variant du gène *CLOCK* 3111T/C est associé au retard de phase (avec une véséralité extrême) dans une population bipolaire [14].

Le rôle des gènes circadiens dans la vulnérabilité génétique aux troubles bipolaires doit encore être clarifié puisqu'ils pourraient être considérés comme des facteurs de risque des troubles bipolaires et/ou des modulateurs cliniques.

HYPOTHÈSE PHYSIOPATHOLOGIQUE : LE MODÈLE D'INSTABILITÉ DES RYTHMES CIRCADIENS

Le modèle d'instabilité des rythmes circadiens suppose une plus grande vulnérabilité des patients bipolaires à des perturbations de la régularité des rythmes circadiens [6]. Le pacemaker circadien interne dans la maladie bipolaire serait plus fragile et moins adaptable aux synchronisateurs externes, ce qui pourrait précipiter les épisodes thymiques. Cette fragilité endogène pourrait par exemple être en lien avec une vulnérabilité génétique. Le modèle d'instabilité des rythmes circadiens est une extension aux troubles bipolaires de la théorie des *Zeitgebers* sociaux proposée initialement pour unifier les différents modèles étiologiques de la dépression unipolaire [4]. Ce modèle propose que des événements de vie (par exemple, divorce, naissance d'un enfant) sont de potentiels perturbateurs des « *Zeitgebers* sociaux » (par exemple, heure des repas, heure du coucher), modifiant la stabilité des rythmes sociaux (par exemple, variabilité plus importante d'un jour à

l'autre des horaires de coucher), provoquant alors un changement des rythmes biologiques (par exemple, augmentation de l'amplitude du cortisol, diminution de celle de la mélatonine), induisant des symptômes somatiques, cette cascade précipitant l'épisode thymique. Cette hypothèse physiopathologique aboutit au modèle d'instabilité des rythmes circadiens des troubles bipolaires. Ultérieurement, A. Harvey ouvre le modèle circadien des troubles bipolaires au champ théorique du sommeil [9], soulignant les interactions étroites de l'axe circadien et de l'axe du sommeil dans les travaux sur les troubles bipolaires. Elle propose un modèle qui ne confond pas ces deux champs mais les lie par le biais de la vulnérabilité génétique, et par leur effet couplé sur le circuit sérotoninergique et dopaminergique. De plus, elle met en valeur l'importance des symptômes liés au sommeil dans les troubles bipolaires, le manque de précision des critères du DSM-5 dans leur description permettant leur évaluation en recherche, leur impact sur la qualité de vie, leur rôle manifeste dans les rechutes thymiques et la possibilité de les cibler avec des thérapies spécifiques.

CONCLUSION

Les perturbations du sommeil et des rythmes circadiens objectivent une caractérisation physiologique des troubles bipolaires et ouvrent des perspectives de compréhension de la maladie. D'autre part, l'approche chronobiologique permet de concevoir des stratégies thérapeutiques adjuvantes efficaces (comme la thérapie interpersonnelle et d'aménagement des rythmes sociaux) ou la lumbinothérapie. Cependant, la plupart des résultats présentés ont été obtenus dans de petits échantillons et mériteraient d'être répliqués. Des compléments d'études chez les apparentés de premier degré pourraient également compléter la présente description circadienne.

RÉFÉRENCES

1. BENEDETTI F, SERRETTI A, PONTIGGIA A et al. Long-term response to lithium salts in bipolar illness is influenced by the glycogen synthase kinase 3-beta -50 T/C SNP. *Neurosci Lett*, 2005, 376 : 51-55.
2. BENEDETTI F, DALLASPEZIA S, FULGOSI MC et al. Phase advance is an actimetric correlate of antidepressant response to sleep deprivation and light therapy in bipolar depression. *Chronobiol Int*, 2007, 24 : 921-937.

3. BENEDETTI F, DALLASPEZIA S, COLOMBO C et al. A length polymorphism in the circadian clock gene *Per3* influences age at onset of bipolar disorder. *Neurosci Lett*, 2008, *445* : 184-187.
4. EHLERS CL, FRANK E, KUPFER DJ. Social zeitgebers and biological rhythms : a unified approach to understanding the etiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1988, *45* : 948-952.
5. ETAIN B, MILHIET V, BELLIVIER F, LEBoyer M. Genetics of circadian rhythms and mood spectrum disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2011, *21 (Suppl. 4)* : S676-S682.
6. GOODWIN F, JAMISON K. Manic-depressive illness. New York, Oxford University Press, 2007.
7. GRONFIER C, WRIGHT KP JR, KRONAUER RE, CZEISLER CA. Entrainment of the human circadian pacemaker to longer-than-24-h days. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007, *104* : 9081-9086.
8. HARVEY AG, SCHMIDT DA, SCARNÀ A et al. Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems. *Am J Psychiatry*, 2005, *162* : 50-57.
9. HARVEY AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder : seeking for synchrony, harmony, and regulation. *Am J Psychiatry*, 2008, *165* : 820-829.
10. JONES SH, HARE DJ, EVERSLED K. Actigraphic assessment of circadian activity and sleep patterns in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2005, *7* : 176-186.
11. JONES SH, TAI S, EVERSLED K et al. Early detection of bipolar disorder : a pilot familial high-risk study of parents with bipolar disorder and their adolescent children. *Bipolar Disord*, 2006, *8* : 362-372.
12. KISHI T, KITAJIMA T, IKEDA M et al. Association analysis of nuclear receptor Rev-erb alpha gene (NR1D1) with mood disorders in the Japanese population. *Neurosci Res*, 2008, *62* : 211-215.
13. KRIPKE DF, NIEVERGELT CM, JOO E et al. Circadian polymorphisms associated with affective disorders. *J Circadian Rhythms*, 2009, *7* : 2.
14. LEE KY, SONG JY, KIM SH et al. Association between CLOCK 3111T/C and preferred circadian phase in Korean patients with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010, *34* : 1196-1201.
15. MANSOUR HA, WOOD J, LOGUE T et al. Association study of eight circadian genes with bipolar I disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia. *Genes Brain Behav*, 2006, *5* : 150-157.
16. MANSOUR HA, WOOD J, CHOWDARI KV et al. Circadian phase variation in bipolar I disorder. *Chronobiol Int*, 2005, *22* : 571-584.
17. MILHIET V, ETAIN B, BOUDEBESSE C, BELLIVIER F. Circadian biomarkers, circadian genes and bipolar disorders. *J Physiol Paris*, 2011, *105* : 183-189.
18. MILLAR A, ESPIE CA, SCOTT J. The sleep of remitted bipolar outpatients : a controlled naturalistic study using actigraphy. *J Affect Disord*, 2004, *80* : 145-153.
19. NIEVERGELT CM, KRIPKE DF, BARRETT TB et al. Suggestive evidence for association of the circadian genes PERIOD3 and ARNTL with bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2006, *141B* : 234-241.
20. SALVATORE P, GHIDINI S, ZITA G et al. Circadian activity rhythm abnormalities in ill and recovered bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord*, 2008, *10* : 256-265.
21. SEVERINO G, MANCHIA M, CONTU P et al. Association study in a Sardinian sample between bipolar disorder and the nuclear receptor REV-ERBalpha gene, a critical component of the circadian clock system. *Bipolar Disord*, 2009, *11* : 215-220.
22. SHI J, WITTKE-THOMPSON JK, BADNER JA et al. Clock genes may influence bipolar disorder susceptibility and dysfunctional circadian rhythm. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2008, *147B* : 1047-1055.
23. TAKAHASHI JS, SHIMOMURA K, KUMAR V. Searching for genes underlying behavior : lessons from circadian rhythms. *Science*, 2008, *322* : 909-912.
24. TODDER D, CALISKAN S, BAUNE B. Longitudinal changes of day-time and night-time gross motor activity in clinical responders and non-responders of major depression. *World J Biol Psychiatry*, 2009, *10* : 276-284.
25. VAN GELDER RN, HERZOG ED, SCHWARTZ WJ, TAGHERT PH. Circadian rhythms : in the loop at last. *Science*, 2003, *300* : 1534-1535.
26. WU JC, KELSOE JR, SCHACHAT C et al. Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 2009, *66* : 298-301.

TROUBLES NEUROCOGNITIFS DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES

.....

A. Raust, C. Daban-Huard, B. Cochet et G. Goodwin

TROUBLES NEUROCOGNITIFS

Les troubles cognitifs sont aujourd'hui associés communément aux troubles bipolaires, puisqu'ils sont présents lors des phases thymiques mais surtout chez 30 p. 100 des patients bipolaires lors des périodes intercritiques [27]. Ils semblent jouer un rôle important à la fois dans les plaintes subjectives des patients, mais aussi dans l'adhérence aux traitements psychotropes ou encore dans les difficultés de fonctionnement psychosocial notables chez de nombreux patients (rémission fonctionnelle incomplète).

Les difficultés d'évaluation de ces déficits sont nombreuses, dues en partie :

- à l'absence de concordance dans la littérature afin de définir un profil de déficits propres aux troubles bipolaires [26] ;
- à la multitude de tests neuropsychologiques existants et utilisés ;
- aux facteurs confondants propres aux troubles bipolaires.

Pour autant, ces déficits cognitifs semblent essentiels à prendre en compte aujourd'hui dans le tableau clinique des patients. On peut expliquer l'hétérogénéité des résultats des recherches actuelles par des différences méthodologiques quant à la prise en compte des facteurs confondants comme l'impact des caractéristiques cliniques (co-morbidités par exemple) ou encore des traitements psychotropes.

Cette compréhension est nécessaire pour la mise en œuvre de prises en charge psychothérapeutiques innovantes et efficaces, comme la remédiation cognitive adaptée aux patients atteints de troubles bipolaires, encore insuffisamment développée.

TROUBLES COGNITIFS ASSOCIÉS AUX TROUBLES BIPOLAIRES

Dépression, manie, états mixtes

Durant les épisodes thymiques aigus, les patients atteints de troubles bipolaires présentent des déficits cognitifs dans de nombreux domaines [5, 37, 40, 44, 47]. Récemment, M. Kurtz et R. Gerraty [33] ont publié la première méta-analyse visant à déterminer si ces déficits cognitifs sont liés aux épisodes thymiques ou indépendants de l'état clinique. Leurs résultats montrent que les patients symptomatiques, qu'ils soient dépressifs ou maniaques, présentent des déficits cognitifs dans les domaines de l'attention (surtout chez les patients maniaques), de l'apprentissage et de la mémoire verbale, du langage (fluences verbales phonétique et phonologique) (plus encore pour les patients dépressifs) et des fonctions exécutives (persévération, flexibilité). La principale différence avec les patients euthymiques concernait la mémoire verbale, où les déficits étaient plus marqués lors des phases dépressives ou maniaques.

Euthymie

Il est aujourd'hui clairement admis que les patients atteints de troubles bipolaires présentent des déficits cognitifs même en période intercritique, au point que certains auteurs ont suggéré d'inclure ceux-ci comme critères diagnostiques dans le DSM-5 [11]. Ces

troubles cognitifs peuvent avoir de multiples conséquences pour les patients. Il semble donc important d'évaluer ces déficits, afin de les prendre en compte dans les propositions thérapeutiques, dans le suivi du patient et dans le cadre d'éventuelles prises en charge en remédiation cognitive.

Les méta-analyses récentes concernant les troubles bipolaires montrent que ces déficits touchent différents domaines cognitifs, voire les mêmes que dans la schizophrénie, mais moins prononcés. Les déficits touchent la mémoire, l'attention soutenue, les fonctions exécutives et la vitesse de traitement.

ÉVALUATION

Il existe de multiples tests neuropsychologiques, et les durées de passation varient beaucoup d'un test à l'autre. Au vu des déficits principaux présentés par les patients bipolaires, une évaluation d'environ 2 heures peut être proposée, certes non exhaustive mais informative. Cette évaluation pourra ensuite être complétée, selon les plaintes du patient, d'une part, et selon les résultats à certaines épreuves, d'autre part. Nous avons choisi dans ce chapitre de ne présenter que les principaux tests utilisés dans les études concernant les troubles bipolaires en proposant un exemple de batterie relativement courte et facilement administrable (Tableau 47-I). Il est en effet primordial que le temps d'évaluation soit court, afin d'optimiser la motivation des patients et leurs facultés de concentration. Les tests les plus pertinents doivent être passés en priorité. Pour la recherche clinique, l'ordre de passation doit refléter les hypothèses principales par exemple, tandis qu'une évaluation clinique attachera plus d'importances aux plaintes cognitives principales du patient. Dans un cas comme dans l'autre, il reste important d'être vigilant aux conditions de passation : bureau d'évaluation, installation du patient, moment de la journée où sont administrés les tests, matériel, uniformité des instructions verbales.

Fonctionnement intellectuel

Concernant le fonctionnement intellectuel, il existe une distinction entre l'évaluation du niveau prémorbide – estimation du fonctionnement avant le début de la maladie –, informatif pour mesurer l'impact délétère éventuel, et le fonctionnement intellectuel actuel. Le fonctionnement intellectuel prémorbide est généralement évalué à l'aide soit de

calcul d'évaluation du QI attendu aux vues de données démographiques (calcul de Barona par exemple avec l'âge, le sexe, le niveau d'études, etc.), soit à l'aide d'épreuves reconnues pour être indemnes d'un quelconque impact de la maladie sur leurs résultats (listées dans le tableau 47-I). Le fonctionnement intellectuel actuel peut être évalué à l'aide d'outils permettant une mesure du QI (WAIS), dans ses formes complète ou abrégée.

Dans une méta-analyse récente [38] reprenant 28 études, les résultats des patients atteints de troubles bipolaires ne diffèrent pas de ceux des témoins sur les épreuves de vocabulaire et de lecture de mots. Ces résultats sont cohérents avec les études précédentes, mettant en exergue une préservation du niveau intellectuel chez les patients atteints de troubles bipolaires, tant actuel que prémorbide [26]. Mesurer le fonctionnement intellectuel actuel et prémorbide est souvent intéressant. Il convient de privilégier, en cas de déficit, des évaluations courtes.

Attention soutenue

L'attention suppose à la fois l'orientation et la concentration mentales vers une tâche et l'inhibition d'activités concurrentes. Elle a de nombreuses composantes qu'il est intéressant d'évaluer, comme la vigilance, le temps de réaction, l'impulsivité, les fluctuations dans le temps. Ces différentes composantes sont prises en compte tant dans le CPT (*continuous performance test*) que dans le TOVA (*test of variables of attention*) (voir Tableau 47-I). Le CPT a été utilisé plus fréquemment dans les études concernant les patients atteints de troubles bipolaires et s'avère pertinent.

Des déficits d'attention soutenue sont retrouvés chez les patients atteints de troubles bipolaires, en phase normothymique [2, 34] et en phase symptomatique, surtout lors des épisodes mixtes ou maniaques [33]. Pourtant, les résultats sont parfois hétérogènes selon les études concernant les patients en phase intercritique. Selon E. Bora et al. [10], une explication de ces divergences pourrait être les mesures choisies de l'attention. En effet, dans leur méta-analyse, ces auteurs choisissent d'analyser le nombre de cibles correctes omises, tandis que les précédentes méta-analyses prenaient en compte les omissions. Ceci est intéressant car cela distinguerait un profil de déficit attentionnel légèrement différent de celui des patients atteints de troubles schizophréniques, où l'atteinte est plus globale. Ces mêmes déficits sont aussi

TABLEAU 47-I. – Principaux tests neuropsychologiques utilisés dans les études neurocognition/troubles bipolaires.

<i>Domaines cognitifs</i>	<i>Tests</i>
Fonctionnement intellectuel prémorbide	Calcul du QI prémorbide méthode de Barona (WAIS) NART (<i>national adult reading test</i>) Vocabulaire (WAIS) Matrices (WAIS) WART (<i>Wechsler adult reading test</i>)
Fonctionnement intellectuel actuel	QI WAIS Formes abrégées WAIS
Mémoire de travail verbale	Mémoire des chiffres (WAIS)
Mémoire de travail visuospatiale	Cubes de Corsi MEM III
Mémoire épisodique verbale	CVLT (<i>California verbal learning test</i>) RAVLT (<i>Rey auditory verbal learning test</i>)
Attention soutenue	CPT (<i>continuous performance test</i>) TOVA (<i>test of variables of attention</i>)
Fonctions exécutives	TMT * (<i>trail making test</i>), partie B WCST (<i>Wisconsin card sorting test</i>) Stroop Fluence verbale (phonémique et sémantique)
Vitesse de traitement	Subtests code et symboles (WAIS) TMT A
Démence	MMSE Test de l'horloge
Batterie spécifique	ISBD-BANC (<i>International Society for Bipolar Disorders-battery for assessment of neurocognition</i>)

retrouvés dans cette méta-analyse chez les apparentés non malades de patients atteints de troubles bipolaires.

Il est intéressant de noter qu'une étude de suivi prospectif de 2 ans a mis en évidence une stabilité des déficits attentionnels dans le temps, ce qui pourrait suggérer un déficit marqueur de la maladie plutôt qu'influencé par les facteurs cliniques [3].

Enfin, des déficits attentionnels peuvent altérer les résultats aux autres tests neuropsychologiques ; aussi est-il nécessaire de les évaluer, quelle que soit la plainte des patients.

Mémoire de travail

La mémoire de travail est conceptualisée comme un système de stockage, mais aussi de manipulation des informations, permettant l'accomplissement de tâches cognitives comme le raisonnement, la compréhension, la résolution de problèmes grâce au maintien et à la disponibilité temporaire des informations. Ses capacités sont généralement évaluées par des calculs d'empans sur le plan verbal (par exemple, nombre de

chiffres retenus [stockage] et restitués correctement en ordre inverse ou classés [manipulation]), et sur le plan visuospatial (de même, avec le nombre de cubes retenus et montrés correctement en ordre inverse).

Une méta-analyse de 2008 [2] retrouve un déficit important concernant la mémoire de travail, tandis que des résultats plus hétérogènes sont retrouvés dans la méta-analyse de M. Kurtz et R. Gerraty [33]. Cette mesure peut, soit être instable dans le temps, soit être influencée par des facteurs confondants (par exemple, niveau d'éducation [33], présence de symptômes psychotiques lors des épisodes [11]). Il reste tout de même important de l'évaluer car c'est une mesure rapide et parce que l'impact en vie quotidienne d'un trouble de la mémoire de travail est important.

Mémoire épisodique

La mémoire épisodique fait partie du système de mémoire à long terme nécessitant l'efficacité de plusieurs processus : le codage, le stockage, le rappel, la reconnaissance et la consolidation des informations.

La mémoire épisodique est évaluable car elle concerne les souvenirs référencés dans un environnement spatial et temporel, ces références existant dans les situations de test. Elle permet ainsi de retenir des souvenirs que le sujet reconnaît comme « siens et comme passés » (histoire personnelle, familiale ou sociale) en parallèle de la mémoire sémantique, qui est plus « culturelle ». Elle s'évalue généralement à l'aide de tests de mémoire verbaux ou visuels nécessitant la mise en œuvre des différents processus cités plus haut. Ainsi par exemple, dans l'épreuve du CVLT (*California verbal learning test*), on fait apprendre au sujet une liste de courses plusieurs fois, puis intervient une liste interférente et un rappel à long terme, différents indices permettant d'identifier l'origine du trouble mnésique éventuellement présenté.

Les déficits en mémoire épisodique verbale font partie des résultats les plus retrouvés dans les différentes études sur les troubles bipolaires. Ces déficits se retrouvent tant en phases symptomatiques (où ils sont plus marqués) [33], qu'en période de normothymie [2, 10, 33], chez les patients adultes, mais aussi chez les enfants bipolaires [45].

Fonctions exécutives

Les fonctions exécutives permettent, lors de la réalisation d'une tâche, de définir un but, des objectifs à atteindre, une stratégie, un contrôle de la réalisation et des résultats. Ce sont donc des fonctions de haut niveau, impliquées dans de nombreuses activités cognitives. Leur conceptualisation théorique est assez compliquée et a donné lieu à de nombreuses méthodes d'évaluation. Les tests cités dans le tableau 47-I sont les plus couramment utilisés dans les études sur les troubles bipolaires. Ils ont l'avantage d'être reconnus comme étant des tests peu équivoques et qui permettent une bonne détection d'éventuels déficits exécutifs. Ils peuvent bien sûr être complétés par des tests plus complexes.

Les déficits des fonctions exécutives sont communément retrouvés dans les troubles bipolaires, tant en phase normothymique chez les enfants et les adultes, qu'en période symptomatique, que chez les apparentés non malades [2, 10, 33, 45]. Ces déficits seraient présents dès le début de la maladie [39], et sembleraient donc constituer un marqueur trait de la maladie. Pour autant, ils sont aussi altérés par la récurrence des épisodes [22]. Ces déficits semblent se maintenir dans le temps, et sont même, dans une étude de suivi

prospectif de 2 ans de M. Mur et al., les déficits les plus stables à long terme [43].

Vitesse de traitement

La vitesse de traitement de l'information est une ressource cognitive générale, à la base d'un nombre important de différences cognitives interindividuelles. Généralement, les individus les plus rapides sont aussi ceux qui ont les meilleures performances cognitives. La réduction de la vitesse de traitement de l'information est conçue comme contribuant de manière importante au déclin des performances cognitives, notamment avec l'âge. Elle s'évalue assez facilement avec les épreuves citées dans le tableau 47-I, dont une épreuve graphique (code) ayant donc aussi une composante motrice et une épreuve de choix à cocher plus cognitive (symboles), ces deux sub-tests utilisés ensemble pouvant fournir un indice de vitesse de traitement.

Dans les travaux concernant les troubles bipolaires, de nombreuses études et méta-analyses mettent en évidence une altération de la vitesse de traitement de l'information [2, 10, 33, 54, 56], indépendamment de l'effet des traitements psychotropes longtemps incriminés [6, 36, 60]. Dans une étude de suivi prospectif sur 2 ans de patients traités par lithium, ces déficits semblent stables dans le temps, et sont associés à une moins bonne adaptation professionnelle [43]. Une étude récente [18] met en évidence de tels déficits chez les patients, mais aussi chez les apparentés de premier degré non atteints, sans que ces déficits soient liés aux symptômes thymiques résiduels, au QI prémorbide ou au niveau d'éducation, mettant en évidence un lien étroit entre troubles bipolaires et déficits de la vitesse de traitement.

FACTEURS DE CO-VARIATION IMPLIQUÉS

Caractéristiques cliniques et démographiques

Les caractéristiques démographiques et cliniques de la maladie sont à prendre en compte lors des évaluations neuropsychologiques. Ainsi une méta-analyse récente montre-t-elle l'impact de l'âge, de la durée d'évolution du trouble bipolaire et du niveau d'éducation sur les résultats aux tests neuropsychologiques [38].

Une hypothèse concernant l'impact des caractéristiques cliniques sur les troubles cognitifs serait l'effet « neurotoxique » de la maladie elle-même [59]. En effet, les déficits cognitifs sont associés à une évolution délétère de la maladie : nombre d'épisodes maniaques, d'hospitalisations et durée d'évolution [31]. L'impact des symptômes thymiques résiduels est aussi reconnu comme influençant le fonctionnement cognitif, même si ces symptômes sont légers [17, 23], ce qui serait lié à l'hypothèse précédente dans le cas des évolutions plutôt défavorables (réponse partielle aux traitements et prises en charge). Dans le même ordre d'idée, il existerait des déficits mnésiques plus importants en ce qui concerne les troubles bipolaires de type I [12] et globalement, une atteinte plus sévère en ce qui concerne les troubles bipolaires avec symptômes psychotiques lors des épisodes thymiques [11]. Pour autant, ces résultats restent préliminaires, en l'attente d'études prospectives permettant, d'une part, de vérifier ces liens entre troubles cognitifs et évolution clinique et, d'autre part, d'évaluer si l'optimisation des traitements et des prises en charge permettent d'améliorer le pronostic et les fonctions cognitives.

Co-morbidités

La plupart des études portant sur les co-morbidités dans les troubles bipolaires se sont axées sur les abus de substances ou sur le trouble déficit de l'attention/hyperactivité avec (TDAH).

Bien qu'il existe une forte prévalence des consommations de toxiques ou d'alcool dans les troubles bipolaires (environ 50 p. 100 [49]), les études sont peu nombreuses et souvent contradictoires en ce qui concerne leur impact sur les fonctions cognitives. Y. Chang et al. [16] suggèrent que ces différences pourraient être dues au fait que les autres facteurs cliniques ne soient pas assez pris en compte (TB I versus TB II, symptômes thymiques résiduels, abus versus dépendance, etc.). Dans cette étude, les effets cognitifs délétères d'une dépendance à l'alcool sont plus marqués dans les troubles bipolaires de type I. Il est par ailleurs intéressant de noter que la consommation est à évaluer sur la vie entière. En effet, certaines études mettent en évidence l'effet délétère d'une exposition passée à l'alcool (mêmes dysfonctionnements exécutifs chez les patients en rémission complète ou présentant une dépendance à l'alcool actuelle [35], ces effets persistant même après plusieurs mois d'abstinence [8]). Les abus ou dépendances à d'autres substances, bien que moins étudiés encore, peuvent aussi

contribuer aux dysfonctionnements cognitifs notables dans les troubles bipolaires [15].

Concernant le TDAH, on retrouve fréquemment cette co-morbidité chez les patients atteints de troubles bipolaires [25]. Apparemment, dans les études concernant les enfants, les déficits en mémoire verbale seraient plus spécifiques des troubles bipolaires [29] quand les enfants comparés ne souffrent que d'une des deux maladies. D'un autre côté, souffrir des deux maladies aurait un impact délétère sur la mémoire verbale, l'attention et les fonctions exécutives [42, 46]. Il est intéressant de souligner que certaines études ont montré que, chez les patients souffrant de troubles bipolaires, souffrir d'une co-morbidité TDAH entraînait une moins bonne adaptation et une moins bonne réponse aux traitements [32, 52].

Traitements

Le lithium aurait potentiellement un effet neuroprotecteur dans le trouble bipolaire, en limitant le risque d'évolution démentielle à travers trois mécanismes : prévention des accès thymiques, inhibition de la cascade amyloïde [53], stimulation de la sécrétion de BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) [24]. Certes, il existe certaines études mettant en avant un effet neurotoxique du lithium, mais une méta-analyse récente conclut à des effets secondaires rares et mineurs du lithium sur la cognition [60]. Les effets au long cours des autres traitements psychotropes sont moins connus, mais souvent mis en cause comme un des facteurs explicatifs du ralentissement cognitif observé dans la maladie [20].

IMPLICATIONS CLINIQUES

Troubles cognitifs et fonctionnement

La présence de déficits cognitifs chez les patients atteints de troubles bipolaires constitue un des indices les plus solides pour prédire le fonctionnement psychosocial à long terme [9, 28]. Dans une étude de suivi prospectif de 15 ans, K. Burdick et al. [14] mettent en évidence une association robuste entre les résultats au test de vitesse de traitement et le fonctionnement. Un moins bon fonctionnement professionnel est aussi associé à la présence de symptômes résiduels dépressifs, à l'évolution de la maladie et à de moins bons résultats au test de mémoire épisodique

verbale. L'étude de B. Levy et al. [35] retrouve un lien entre déficits cognitifs et fonctionnement psychosocial chez des patients sortant d'hospitalisation, ces déficits semblant accroître les problèmes d'ajustement post-hospitalisation et le risque de rechute.

Lorsque la notion de fonctionnement est abordée, elle amène des résultats parfois contradictoires. A. Wingo et al. [61] soulignent l'importance d'utiliser des mesures de fonctionnement réalisées en hétéroévaluation par un clinicien.

Risque d'évolution démentielle

Dans les études concernant les patients atteints de troubles bipolaires âgés de plus de 60 ans, les déficits retrouvés concernent essentiellement l'attention, la mémoire et les fonctions exécutives [48, 62], mais il existe une grande variabilité dans leur niveau de fonctionnement. Les études spécifiques sur l'évolution de ce déclin cognitif, associé à des difficultés de fonctionnement, vers un processus démentiel sont peu nombreuses. Une étude de cas [7] s'est intéressée à l'évolution de patients avec un début tardif de trouble de l'humeur. De manière notable, ils ont souligné deux évolutions possibles : une évolution vers une démence avec instabilité de l'humeur secondaire répondant à une optimisation globale du traitement, en particulier les prises en charge comportementales, et l'évitement des traitements par antidépresseurs ou neuroleptiques à effets anticholinergiques ou désinhibiteurs ; une évolution vers une « pseudo-démence bipolaire » avec instabilité thymique première et déficits cognitifs secondaires, répondant plutôt aux traitements régulateurs de l'humeur. Dans les deux cas, les répercussions sur l'autonomie et les troubles du comportement sont majeures. Il s'agirait peut-être de troubles bipolaires à début tardif avec déclin cognitif majeur, répondant plutôt aux régulateurs d'humeur ou aux antipsychotiques atypiques qui améliorent l'humeur et parfois les troubles cognitifs (les antidépresseurs ou traitements classiques de la démence étant dans ce cas inefficaces, voire contre-indiqués). Dans le cas d'un difficile diagnostic différentiel avec une démence type Alzheimer, les auteurs préconisent de prendre en compte les antécédents personnels de tempérament affectif (par exemple avec une échelle type TEMPS-A) ainsi que les antécédents familiaux de troubles de l'humeur.

En plus des facteurs influençant l'évolution des déficits cognitifs vus plus haut, il semble que, chez les patients âgés de plus de 60 ans, les facteurs de risque vasculaire et leurs complications soient liés aux déficits cognitifs [51]. Notons que l'évolution

des déficits cognitifs avec l'âge semble dans certains cas liée à l'évolution des troubles bipolaires, mais elle peut être indépendante. En effet, une étude sur l'âge de début de la maladie (avant 40 ans ou après 60 ans), a retrouvé des déficits cognitifs plus sévères chez les patients à début tardif [50].

Il semble exister une évolution démentielle effective dans certains cas, qui nécessiterait des études de suivi prospectif plus nombreuses (augmentation du risque d'évolution démentielle du trouble bipolaire montré dans les études épidémiologiques menées sur registre au Danemark et concernant plusieurs milliers de sujets [30, 31]). Le vieillissement, trop peu étudié dans les troubles bipolaires, est variable avec une grande hétérogénéité interindividuelle. L'évolution démentielle observée chez certains patients pourrait être soit spécifique à l'évolution de la maladie, soit relever d'une association fortuite avec une maladie neurodégénérative [21]. Dans ce cas, la vitesse d'évolution du déclin cognitif pourrait être informative : une lenteur évoquerait plutôt une démence spécifique à l'évolution du trouble bipolaire, tandis qu'une évolution rapide évoquerait plutôt un processus dégénératif associé.

Troubles cognitifs et *insight*

L'intérêt pour les capacités d'*insight* va grandissant dans le domaine des maladies psychiatriques, tant on sait qu'il s'agit d'un phénomène multidimensionnel lié à la gravité des manifestations cliniques (troubles cognitifs, importance des symptômes), à la capacité de se reconnaître malade, à l'identification des symptômes comme faisant partie de manifestations pathologiques, et à la compliance aux traitements [1, 19]. La majorité des études ont eu lieu auprès de patients atteints de schizophrénie mais, ces dernières années, l'intérêt a été croissant chez les patients atteints de troubles bipolaires. Ainsi une première étude en 2006 [58] montre-t-elle un lien étroit entre des capacités réduites d'*insight* (chez 47 p. 100 des patients atteints de trouble bipolaire I euthymiques participant à l'étude et chez 94 p. 100 des patients TB I symptomatiques) et les résultats aux tests neurocognitifs. De manière intéressante, ces auteurs font l'hypothèse que les patients ayant le moins de connaissances sur leur maladie et qui sont moins compliants aux traitements seraient ceux chez qui il y aurait un lien entre le manque d'*insight* et les troubles cognitifs. Une étude récente auprès de patients atteints de troubles bipolaires déprimés [57] établit un lien entre fonctionnement cognitif et *insight*. Dans cette étude, la mesure la plus prédictive des capacités d'*insight* chez les patients bipolaires ayant

présenté des symptômes psychotiques lors des épisodes thymiques est la vitesse de traitement de l'information.

Troubles cognitifs et observance

Il existe un lien manifeste entre toutes les implications cliniques des déficits cognitifs dans les troubles bipolaires, à savoir la prévention des rechutes et les prises en charge thérapeutiques permettant l'optimisation des périodes intercritiques. Pour cela, nous savons que les études d'observance des traitements psychotropes dans les troubles bipolaires sont la pierre angulaire de ce raisonnement.

Dans une étude récente multicentrique réalisée auprès de 650 patients atteints de troubles bipolaires, le taux d'adhérence aux traitements était de 39,9 p. 100, ce qui semble en accord avec la littérature sur ce sujet [4]. Le taux de non-adhérence aux traitements est donc important et ses déterminants nécessitent des études plus approfondies.

La littérature mettant en lien adhérence aux traitements et déficits neurocognitifs est peu développée. Dans une étude menée en 2009, Martínez-Aran et al. [41] ont mis en évidence un lien entre ces deux entités. Chez ces patients bipolaires euthymiques (n = 103, 61 avec une forte adhérence et 42 avec une adhérence basse), une moins bonne adhérence aux traitements était associée à la fois à des déficits cognitifs (capacités d'interférence et mémoire de travail visuospatiale) et à des caractéristiques cliniques de la maladie plus sévères (type I, nombre d'épisodes maniaques et d'hospitalisations, présence de symptômes psychotiques lors des épisodes).

La question qui reste en suspens concerne le sens de ce lien : une mauvaise adhérence aux traitements est-elle due à l'évolution du trouble bipolaire et impacte-t-elle les fonctions cognitives, ou inversement les déficits cognitifs impactent-ils l'adhérence aux traitements en reflétant une évolution de la maladie plus grave ? Quelle que soit la réponse, ces deux questions semblent intrinsèquement liées et toutes deux essentielles pour une prise en charge optimale des patients souffrant de troubles bipolaires.

CONCLUSION

Le déclin cognitif des patients atteints de troubles bipolaires a donc un impact direct sur leur fonctionnement, sur le risque de rechute, sur l'adhérence aux traitements ou encore sur les capacités d'*insight*. Pour

autant, rappelons que la moitié des patients ne présentent pas de déficits cognitifs. Les troubles cognitifs contribuent donc largement à la diversité clinique inhérente aux troubles bipolaires.

La cause de ce déclin cognitif advenant dans certains cas n'est pas encore clairement établie. Les études prospectives sont donc très attendues et permettraient de voir si l'optimisation des traitements et prises en charge permet de diminuer ce risque, voire d'améliorer le pronostic.

Dans cette attente, l'évaluation neuropsychologique des patients atteints de troubles bipolaires peut être réalisée facilement et contribuer ainsi à une meilleure prise en charge.

RÉFÉRENCES

1. AMADOR XF, DAVID AS. *Insight and psychosis*, 2nd ed. New York, Oxford University Press, 2004.
2. ARTS B, JABBEEN N, KRABBENDAM L, VAN OS J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med*, 2008, 38 : 771-785.
3. ARTS B, JABBEEN N, KRABBENDAM L, VAN OS J. A 2-year naturalistic study on cognitive functioning in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 2011, 123 : 190-205.
4. BARRACO A, ROSSI A, NICOLÒ G, for the EPHAR Study Group. Description of study population and analysis of factors influencing adherence in the observational Italian study "evaluation of pharmacotherapy adherence in bipolar disorder" (EPHAR). *CNS Neurosci Ther*, 2012, 18 : 110-118.
5. BASSO MR, LOWERY N, NEEL J et al. Neuropsychological impairment among manic, depressed, and mixed-episode inpatients with bipolar disorder. *Neuropsychology*, 2002, 16 : 84-91.
6. BEARDEN CE, HOFFMAN KM, CANNON TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder : a critical review. *Bipolar Disord*, 2001, 3 : 106-150.
7. BERNARDO NG, CAMACHO A, LARA DR et al. A case series on the hypothesized connection between dementia and bipolar spectrum disorders : bipolar type VI ? *J Affect Disord*, 2008, 107 : 307-315.
8. BLOCK RJ, ERWIN WJ, GHONEIM MM. Chronic drug use and cognitive impairments. *Pharmacol Biochem Behav*, 2002, 73 : 491-504.
9. BONNIN CM, MARTINEZ-ARAN A, TORRENT C et al. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients : a long-term, follow-up study. *J Affect Disord*, 2010, 121 : 156-160.
10. BORA E, YÜCEL M, PANTELIS C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder : a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord*, 2009, 113 : 1-20.
11. BORA E, YÜCEL M, PANTELIS C. Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder : a meta-analytic study. *J Affect Disord*, 2010, 127 : 1-9.

12. BORA E, YÜCEL M, PANTELIS C, BERK M. Meta-analytic review of neurocognition in bipolar II disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 2011, *123* : 165-174.
13. BROWN TE. Executive functions and attention deficit hyperactivity disorder : implications of two conflicting views. *Int J Disability*, 2006, *53* : 35-46.
14. BURDICK KE, GOLDBERG JF, HARROW M. Neurocognitive dysfunction and psychosocial outcome in patients with bipolar I disorder at 15-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand*, 2010, *122* : 499-506.
15. CAHILL CM, MALHI GS, IVANOVSKI B et al. Cognitive compromise in bipolar disorder with chronic cannabis use : cause or consequence ? *Expert Rev Neurother*, 2006, *6* : 591-598.
16. CHANG YH, CHEN SL, HSU YW. Neuropsychological functions in bipolar disorders I and II with and without comorbid alcohol dependence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012, *37* : 211-216.
17. CLARK L, IVERSEN SD, GOODWIN GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*, 2002, *180* : 313-319.
18. DABAN C, MATHIEU F, RAUST A et al. Is processing speed a valid cognitive endophenotype for bipolar disorder ? *J Affect Disord*, 2012, *139* : 98-101.
19. DAVID AS. Insight and psychosis. *Br J Psychiatry*, 1990, *156* : 798-808.
20. DELALOYE C, MOY G, BAUDROIS S et al. Cognitive features in euthymic bipolar patients in old age. *Bipolar Disord*, 2009, *11* : 735-743.
21. DOREY JM, ESTINGOY P, PADOVAN C et al. Bipolar disorder : aging and risk of development of dementia. *Année g erontol*, 2011, *3* : 125-130.
22. ELSHAHAWI HH, ESSAWI H, RABIE MA et al. Cognitive functions among euthymic bipolar I patients after a single manic episode versus recurrent episodes. *J Affect Disord*, 2011, *130* : 180-191.
23. FERRIER IN, STANTON BR, KELLY TP, SCOTT J. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*, 1999, *175* : 246-251.
24. FUKUMOTO T, MORINOBU S, OKAMOTO Y et al. Chronic lithium treatment increases the expression of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain. *Psychopharmacology*, 2001, *158* : 100-106.
25. GALANTER CA, LEIBENLUFT E. Frontiers between attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am*, 2008, *17* : 325-346.
26. GOODWIN GM, MARTINEZ-ARAN A, GLAHN DC, VIETA E. Cognitive impairment in bipolar disorder : neurodevelopment or neurodegeneration ? An ECNP expert meeting report. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2008, *18* : 787-793.
27. GUALTIERI CT, MORGAN DW. The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression, and bipolar disorder : an unaccounted source of variance in clinical trials. *J Clin Psychiatry*, 2008, *69* : 1122-1230.
28. JAEGER J, BERNS S, LOFTUS S et al. Neurocognitive test performance predicts functional recovery from acute exacerbation leading to hospitalization in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2007, *9* : 93-102.
29. JOSEPH MF, FRAZIER TW, YOUNGSTROM EA, SOARES JC. A quantitative and qualitative review of neurocognitive performance in pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2008, *18* : 595-605.
30. KESSING LV, NILSSON FM. Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illnesses. *J Affect Disord*, 2003, *73* : 261-269.
31. KESSING LV, ANDERSEN PK. Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder ? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, *75* : 1662-1666.
32. KLASSEN LJ, KATZMAN MA, CHOKKA P. Adult ADHD and its comorbidities, with a focus on bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2010, *124* : 1-8.
33. KURTZ MM, GERRATY RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness : profile and effects of clinical state. *Neuropsychology*, 2009, *23* : 551-562.
34. LATALOVA K, PRASKO J, DIVEKY T, VELARTOVA H. Cognitive impairment in bipolar disorder. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2011, *155* : 19-26.
35. LEVY B, MONZANI BA, STEPHANSKY MR, WEISS RD. Neurocognitive impairment in patients with co-occurring bipolar disorder and alcohol dependence upon discharge from inpatient care. *Psychiatry Res*, 2008, *161* : 28-35.
36. LÓPEZ-JARAMILLO C, LOPERA-VÁSQUEZ J, OSPINA-DUQUE J et al. Lithium treatment effects on the neuropsychological functioning of patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*, 2010, *71* : 1055-1060.
37. MALHI GS, IVANOVSKI B, HADZI-PAVLOVIC D et al. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord*, 2007, *9* : 114-125.
38. MANN-WROBEL MC, CARRENO JT, DICKINSON D. Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder : an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disord*, 2011, *13* : 334-342.
39. MANOVE E, LEVY B. Cognitive impairment in bipolar disorder : an overview. *Postgrad Med*, 2010, *122* : 7-16.
40. MARTÍNEZ-AR AN A, VIETA E, REINARES M et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 2004, *161* : 262-270.
41. MARTINEZ-ARAN A, SCOTT J, COLOM F et al. Treatment nonadherence and neurocognitive impairment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 2009, *70* : 1017-1023.
42. McCLURE EB, TRELAND JE, SNOW J et al. Memory and learning in pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2005, *44* : 461-469.
43. MUR M, PORTELLA MJ, MARTÍNEZ-AR AN A et al. Long-term stability of cognitive impairment in bipolar disorder : a 2-year follow-up study of lithium-treated euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry*, 2008, *69* : 712-719.
44. MURPHY FC, RUBINSZTEIN JS, MICHAEL A et al. Decision-making cognition in mania and depression. *Psychol Med*, 2001, *31* : 679-693.

45. NIETO RG, CASTELLANOS FX. A meta-analysis of neuropsychological functioning in patients with early onset schizophrenia and pediatric bipolar disorder. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 2011, *40* : 266-280.
46. PAVULURI MN, SCHENKEL LS, ARYAL S et al. Neurocognitive function in unmedicated manic and medicated euthymic pediatric bipolar patients. *Am J Psychiatry*, 2006, *163* : 286-293.
47. QURAIISHI S, FRANGOU S. Neuropsychology of bipolar disorder : a review. *J Affect Disord*, 2002, *72* : 209-226.
48. Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder : a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord*, 2008, *8* : 103-116.
49. SBRANA A, BIZZARI JV, RUCCI P et al. The spectrum of substance use in mood and anxiety disorders. *Compr Psychiatry Res*, 2005, *41* : 265-272.
50. SCHOUWS SN, COMIJS HC, STEK ML et al. Cognitive impairment in early and late bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2009, *17* : 508-515.
51. SCHOUWS SN, STEK ML, COMIJS HC, BEEKMAN AT. Risk factors for cognitive impairment in elderly bipolar patients. *J Affect Disord*, 2010, *125* : 330-335.
52. SENTISSI O, NAVARRO JC, DE OLIVEIRA H et al. Bipolar disorders and quality of life : the impact of attention deficit/hyperactivity disorder and substance abuse in euthymic patients. *Psychiatry Res*, 2008, *161* : 36-42.
53. SU Y, RYDER J, LI B et al. Lithium, a common drug for bipolar disorder treatment, regulates amyloid B precursor protein processing. *Biochemistry*, 2004, *43* : 6899-6908.
54. THOMPSON JM, GALLAGHER P, HUGHES JH et al. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry*, 2005, *186* : 32-40.
55. TORRENT C, MARTÍNEZ-ARÁN A, DABAN C et al. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry*, 2006, *189* : 254-259.
56. TORRES IJ, BOUDREAU VG, YATHAM LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder : a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 2007, *434* : 17-26.
57. VAN DER WERF-ELDERING MJ, VAN DER MEER L, BURGER H et al. Insight in bipolar disorder : associations with cognitive and emotional processing and illness characteristics. *Bipolar Disord*, 2011, *13* : 343-354.
58. VARGA M, MAGNUSSON A, FLEKKØY K et al. Insight, symptoms and neurocognition in bipolar I patients. *J Affect Disord*, 2006, *91* : 1-9.
59. VIETA E, MARTINEZ-ARAN A, GOLDBERG JJ. Cognition across the life span : clinical implications for older adults with bipolar disorder. In : JF Goldberg, KE Burdick. *Cognitive dysfunction in bipolar disorder : a guide for clinicians*. Washington, American Psychiatric Publishing, 2008 : 235-255.
60. WINGO AP, WINGO TS, HARVEY PD, BALDESSARINI RJ. Effects of lithium on cognitive performance : a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 2009, *70* : 1588-1597.
61. WINGO AP, HARVEY PD, BALDESSARINI RJ. Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients : functional implications. *Bipolar Disord*, 2009, *11* : 113-125.
62. YOUNG RC, MURPHY CF, HEO M et al. Cognitive impairment in bipolar disorder in old age : literature review and findings in manic patients. *J Affect Disord*, 2006, *92* : 125-131.

RELECTURE DES TROUBLES BIPOLAIRES AU TRAVERS DE LA RÉACTIVITÉ ÉMOTIONNELLE

.....

C. Henry et C. Boudebessé

« Le fond de la maladie est constitué par un abaissement pathologique du seuil de réaction d'un niveau élevé, et c'est dans cet abaissement de seuil que réside la condition des crises en réaction avec de multiples événements. [...] La pathologie fondamentale de cet abaissement du "seuil émotionnel" sera nécessairement pour nous la constitution, le tempérament, le biotype et le caractère. »

Henri Ey, « Étude n° 25 », *Les Psychoses neurodépressives* (1954)

Le terme émotion vient du latin « *motio* » qui signifie mouvement, impulsion. Selon la définition de *Larousse*, on peut qualifier les émotions de réactions affectives transitoires d'intensités variables provoquées par une stimulation de l'environnement. Le concept s'est enrichi au cours de l'histoire des idées. Dans *Les Passions de l'âme* René Descartes conçoit l'être humain comme capable de dominer ses penchants animaux (ou émotions) par la force de la pensée. Sigmund Freud appuie pareillement l'idée d'une domination des pulsions par une instance régulatrice, le surmoi, permettant l'adaptation aux contraintes sociales. Charles Darwin a aussi évoqué la fonction adaptative des émotions qu'il qualifie de communicatives, universelles et innées. Dans *L'Expression des émotions chez l'homme et les animaux*, il explore la préservation des émotions au cours de l'évolution. De son côté, James, psychologue et philosophe américain, insiste sur la place du corps en définissant les émotions comme la perception psychique d'un état physiologique interne résultant d'un stimulus environnemental. De nos jours, Damasio conçoit les émotions comme résultant certes du système limbique, mais aussi modulées par les représentations cognitives – soit les idées ou les souvenirs – de l'individu. Pour lui, les émotions sont des cognitions à part entière.

LIENS ENTRE HUMEURS ET ÉMOTIONS

Actuellement, la littérature scientifique explore les substrats anatomiques des émotions primaires qui regroupent la joie, la tristesse, la colère, la peur, la surprise, le dégoût, le mépris.

Les troubles de l'humeur affectent de manière indéniable les réactions émotionnelles mais, comme nous allons le voir, les relations entre l'humeur et émotions sont encore peu explorées.

L'humeur est une disposition affective générant des sentiments diffus qui s'installent généralement dans la durée (heures, jours, ou plus) tandis que les émotions sont des réponses brèves à des stimuli, en vue d'une adaptation à l'environnement [47]. La réactivité émotionnelle fait référence au seuil nécessaire pour déclencher les émotions et pour amplifier la réponse. Ces réactions émotionnelles entraînent des modifications, tant au niveau de la perception, des sentiments, des comportements que des modifications physiologiques périphériques et centrales. Ainsi la réactivité émotionnelle participe-t-elle à définir les capacités adaptatives d'un individu à son environnement.

Il est assez clair que la composante adaptative des émotions est altérée dans les troubles sévères de l'humeur. Pour autant, les critères diagnostiques des

troubles de l'humeur ne portent que sur les altérations continues de l'humeur, qui prend une coloration triste dans les épisodes dépressifs et d'euphorie ou irritabilité lors des épisodes maniaques [1]. L'intérêt porté aux émotions dans les troubles affectifs est récent et a été favorisée par les études d'imagerie cérébrale qui ont permis d'examiner les circuits neuronaux sous-tendant la régulation des émotions. Un nombre croissant d'études montre que les troubles de l'humeur sont associés à des anomalies structurelles et fonctionnelles des systèmes neuronaux liés à la régulation des émotions [45]. Afin d'étudier la physiopathologie des troubles de l'humeur, les chercheurs utilisent les techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle (IRMf) et des paradigmes s'appuyant essentiellement sur les réponses émotionnelles des sujets. Par conséquent, l'interprétation des résultats d'IRMf dans les troubles de l'humeur nécessite de comprendre les liens entre les épisodes thymiques et la réactivité émotionnelle. L'idée généralement admise est que l'humeur amplifie les émotions lorsqu'elles sont de valence concordante (par exemple, une humeur triste exacerbe la réactivité émotionnelle aux stimuli négatifs). Cependant, certaines données ne corroborent pas cette hypothèse [46] et la relation entre l'humeur et la réactivité émotionnelle, dans le trouble bipolaire, semble plus complexe puisque certains épisodes sont associés à une humeur à la fois déprimée et exaltée (états mixtes, manie dysphorique).

Le but de ce chapitre est de mieux comprendre les interactions entre les épisodes thymiques et la réactivité émotionnelle et d'explorer en quoi la réactivité émotionnelle peut aider à mieux définir les troubles bipolaires.

RÉACTIVITÉ ÉMOTIONNELLE CHEZ LES PATIENTS BIPOLAIRES EUTHYMIQUES

En phases de rémission, la plupart des patients bipolaires continuent à présenter des symptômes tels que troubles du sommeil [19], impulsivité [49] ou altérations cognitives [37]. Nous verrons que des dysrégulations émotionnelles peuvent également émailler cette période intercritique.

Les premières études ont porté sur les liens entre traits de personnalité ayant une composante émotionnelle bien définie et le trouble bipolaire tels que le névrosisme et l'extraversion. Le névrosisme est caractérisé par la prédisposition à l'anxiété et l'instabilité émotionnelle, alors que l'extraversion implique

l'émotivité positive, l'énergie et la domination [44]. Ainsi ces deux traits de personnalité englobent-ils la réactivité émotionnelle, avec la perception accrue pour les événements à valence négative pour le névrosisme et le côté positif pour l'extraversion.

Dans l'ensemble, ces études ont montré des résultats contradictoires [16], avec des patients bipolaires ayant un niveau de névrosisme ou d'extraversion, plus faible, plus élevé ou égal, comparés aux sujets témoins. Lorsqu'ils sont comparés aux patients unipolaires, les patients bipolaires ont un niveau de névrosisme plus faible, plus élevé ou similaire en fonction des études. Pour l'extraversion, ils ont un score plus élevé ou comparable. Ces résultats divergents peuvent s'expliquer par le fait que les symptômes résiduels, très fréquents chez les patients bipolaires, peuvent influencer les auto-évaluations des dimensions de la personnalité. Il est cependant possible que des évaluations monodimensionnelles, telle que la réactivité émotionnelle, puissent donner des résultats plus cohérents.

S. Johnson et al. [28] ont rapporté une plus grande sensibilité des patients bipolaires normothymiques aux événements positifs, mesurée à l'aide de la BAS [6], en comparaison à des sujets sains. Nous avons également montré en utilisant deux autoquestionnaires, l'AIM et l'ALS, que les patients bipolaires euthymiques comparés à des témoins sans trouble psychiatrique rapportent une plus grande intensité et une plus grande labilité émotionnelle [19].

Plusieurs situations expérimentales ont également retrouvé des résultats allant dans le sens d'une réactivité émotionnelle particulière au cours de la période intercritique.

En utilisant une tâche d'induction émotionnelle, nous avons montré que les patients bipolaires euthymiques assignaient la même valence et le même niveau d'état émotionnel (*arousal*) pour les images positives et négatives que les sujets témoins. Cependant, les patients bipolaires percevaient les images neutres comme étant plus agréables et avec un niveau d'*arousal* plus élevé que les témoins. Le réflexe de sursaut était concordant avec l'auto-évaluation, indiquant que les images neutres déclenchaient un réflexe de sursaut plus important chez les patients bipolaires euthymiques que chez les témoins [38].

La réactivité émotionnelle dans des situations induites d'échec ou de succès à une tâche cognitive est également plus importante chez des patients bipolaires euthymiques comparé à un groupe témoin [26]. En étude d'imagerie cérébrale fonctionnelle, l'activation du réseau neuronal impliqué dans la régulation des émotions est différente chez des adolescents bipolaires euthymiques comparés

à des adolescents sans troubles psychiatriques, dans un contexte de stimulation par lecture de mots à valence émotionnelle négative [43]. Une étude en électro-encéphalographie a montré des résultats similaires lors d'une tâche de reconnaissance visuelle émotionnelle [48]. Une plus grande réactivité des émotions positives chez des patients bipolaires euthymiques a également été rapportée [17]. Ces résultats ont été confirmés par l'équipe de S. Giakoumaki [14] qui montre que les patients bipolaires normothymiques cotent plus positivement les images de valence neutres que les témoins. Ces résultats suggèrent une augmentation de la réactivité émotionnelle même en période de rémission. Il existe cependant une étude qui ne va pas dans le sens de ce constat et qui ne retrouve pas de différence au niveau de la réactivité émotionnelle entre des patients bipolaires et des témoins sans troubles psychiatriques [2].

Ces études nécessitent d'être complétées afin de pouvoir réellement conclure à une hyperréactivité-trait chez les patients bipolaires. Les futurs travaux devront prendre en compte les symptômes sub-syndromiques pouvant persister en période euthymique, car ces derniers peuvent influencer sur la variable étudiée. Par ailleurs, les études transversales ne permettent pas de tester la stabilité de ces mesures et aucune étude n'a encore examiné l'impact du traitement pharmacologique sur la réactivité émotionnelle. Des études de parents non atteints pourraient contribuer à exclure l'impact potentiel des traitements et du biais lié aux symptômes résiduels tout en identifiant des marqueurs de risque possible. Seul l'ensemble de ces études pourrait permettre de préciser si une hyperréactivité émotionnelle légère peut être considérée comme un marqueur de vulnérabilité pour les troubles bipolaires.

RÉACTIVITÉ ÉMOTIONNELLE AU COURS D'ÉPISODES MANIAQUES OU MIXTES

Les épisodes maniaques sont caractérisés par une humeur euphorique ou irritable, accompagnée de symptômes tels que l'inattention, l'impulsivité accrue et une diminution du besoin de sommeil. Les patients maniaques ont souvent des comportements excessifs qui pourraient être, en partie, liés à une réactivité émotionnelle accrue.

Étant donné qu'il n'existait pas d'outil clinique permettant d'évaluer la réactivité émotionnelle au cours des épisodes thymiques, nous avons développé

et validé l'échelle MATHyS (*multidimensionnal assessment of thymic states*). Cette échelle a été construite à partir de dimensions quantitatives, cliniquement pertinentes (réactivité émotionnelle, cognition, motivation, agitation ou ralentissement psychomoteur et perception sensorielle), qui varient de l'inhibition vers l'activation. En utilisant cette échelle, les épisodes (manie, hypomanie, états mixtes et dépression) peuvent être évalués en fonction d'un score total mesurant le niveau global d'activation/inhibition comportementale et d'un sous-score évaluant la réactivité émotionnelle (hyper-/hyporéactivité) [24]. Cette échelle est une échelle visuelle analogique incluant 20 items relatifs à la manière dont l'individu s'est senti lors de la semaine qui vient de s'écouler.

En utilisant la MATHyS, nous avons observé que les épisodes maniaques et mixtes étaient caractérisés par un niveau global plus élevé d'activation comportementale et d'un niveau élevé d'hyperréactivité émotionnelle. Les patients déclarent ressentir toutes les émotions avec une intensité plus élevée que d'habitude. Bien qu'aucune différence ne soit présente entre les patients maniaques et mixtes, les patients mixtes se plaignent davantage d'affects négatifs [22].

Lors d'une étude d'induction émotionnelle, nous avons comparé des patients maniaques, à des patients euthymiques et des sujets témoins. Le niveau d'*arousal*, en réponse aux images positives, négatives et neutres, était plus élevé chez les patients maniaques que chez les patients euthymiques et que chez les sujets sains [39]. Ces résultats suggèrent que les épisodes maniaques se caractérisent par une hyperréactivité émotionnelle, quelle que soit la valence du stimulus, plutôt qu'une sensibilité accrue à des stimuli positifs comme l'ont suggéré certains auteurs.

R. Elliott et al. [8] ont utilisé un test de *go/no go* émotionnel, en imagerie cérébrale, dans le but de déterminer si la valence d'un mot pouvait moduler le fonctionnement cognitif des patients en phase maniaque. Les résultats montrent que les patients maniaques, comparés au sujets témoins, ont des réponses neuronales différentes selon les stimuli émotionnels (heureux ou tristes) par rapport aux stimuli neutres. De même, H. Lyon et al. [34] ont montré que des patients maniaques avaient des réponses ralenties, par rapport aux contrôles, lors d'une tâche de rappel de mots ayant une composante émotionnelle. Enfin, N. Besnier et al. [4] montrent que, lors d'un *stroop* émotionnel, les patients maniaques ont un phénomène d'interférence plus important que les sujets contrôles pour les mots ayant une valence positive ou négative.

L'ensemble de ces données sont en faveur, chez les sujets présentant un épisode maniaque, d'une plus grande réactivité émotionnelle ou d'un plus grand impact des stimuli émotionnels sur les fonctions cognitives et ce, quelle que soit la valence des stimuli.

RÉACTIVITÉ ÉMOTIONNELLE DURANT LES ÉPISODES DÉPRESSIFS DES TROUBLES UNIPOLAIRES ET BIPOLAIRES

Actuellement, les mêmes critères diagnostiques sont utilisés pour les dépressions unipolaires et bipolaires [47]. Cependant, les épisodes dépressifs ne recouvrent pas un ensemble homogène et il est important de distinguer des sous-groupes afin de choisir le traitement le plus approprié. Dans cette section, nous passerons en revue les études portant sur la réactivité émotionnelle dans les dépressions unipolaire et bipolaire afin de déterminer si ce critère peut aider à discriminer ces deux types de dépression.

Nous avons utilisé l'échelle de la MATHyS afin de caractériser les dépressions bipolaires sur la base du niveau global d'activation/inhibition comportementale et du niveau de réactivité émotionnelle [25]. Les patients bipolaires inclus dans cette étude souffraient tous d'un épisode dépressif majeur selon les critères du DSM-IV et pour qui les états mixtes étaient exclus. En utilisant les items de la MATHyS, nous avons effectué une analyse en cluster, qui a permis de distinguer deux types de dépression bipolaire. En utilisant comme point de comparaison, le score moyen correspondant à l'état de normothymie, un premier type de dépression se caractérise par une inhibition comportementale ainsi que par une hyporéactivité émotionnelle ($n = 38/60$). Le deuxième type de dépression bipolaire est caractérisé par une légère agitation et un niveau élevé de réactivité émotionnelle ($n = 22/60$). Cette analyse dimensionnelle tend à démontrer que la dépression bipolaire n'est pas homogène.

En utilisant une échelle de Likert (de « jamais » à « en permanence »), l'échelle de la MATHyS peut également être utilisée afin d'évaluer la fréquence des émotions rapportées par le patient (tristesse, joie, irritabilité, panique, anxiété, colère, exaltation) durant la semaine écoulée [25]. Il apparaît que, par rapport à la dépression présentant une hyporéactivité émotionnelle, la dépression avec une hyperréactivité émotionnelle est associée à une augmentation de l'irritabilité, de la panique, de l'anxiété, de la colère, et de l'exaltation. Globalement,

ces patients sont plus sensibles à leur environnement et ont une labilité émotionnelle plus importante que ceux souffrant de dépression avec une hyporéactivité émotionnelle. Ainsi existe-t-il un sous-type de dépression bipolaire associée à une hyporéactivité émotionnelle (les patients sont moins sensibles, quelle que soit la valence du stimulus) et un autre sous-type associé à une hyperréactivité émotionnelle (les patients signalent fréquemment des affects négatifs, mais sont encore capables de réagir à des stimuli positifs).

Les données provenant du *systematic treatment enhancement program for bipolar disorder* (STEP-BD) indique que :

- les deux tiers des patients bipolaires déprimés expérimentent des symptômes maniaques concomitants ;
- ces patients se caractérisent par une gravité de la maladie plus importante, avec un début plus précoce, davantage de trouble de type I, davantage de cycles rapides dans l'année précédente et une histoire plus fréquente de tentatives de suicide, comparativement aux patients n'ayant pas des symptômes maniaques concomitants au cours de la dépression ;
- la dépression bipolaire avec symptômes maniaques concomitants est associée à un plus grand risque de virage maniaque ou hypomane induit par les antidépresseurs [13, 15].

Ces résultats soulignent la nécessité de mieux distinguer les différents types de dépression bipolaires, ce qui permettrait de mieux prédire le pronostic à court terme et de choisir les traitements les plus appropriés. Afin de comparer nos résultats avec ceux de la STEP-BD, nous avons catégorisé les dépressions bipolaires en fonction de la présence ou non de symptômes maniaques concomitants et avons évalué ces deux sous-groupes avec la MATHyS [23]. Les résultats montrent que les épisodes dépressifs avec symptômes maniaques avaient un niveau plus élevé d'activation ainsi qu'une hyperréactivité émotionnelle plus importante. À l'inverse, les épisodes dépressifs majeurs sans symptômes maniaques se caractérisent par une hyporéactivité émotionnelle. Ainsi, notre approche dimensionnelle et le modèle catégoriel de la STEP-BD démontrent que les dépressions bipolaires ne forment pas un groupe homogène.

Dans une méta-analyse comprenant 19 études, Bylsma et al. [5] ont évalué la réactivité émotionnelle de sujets sains et de sujets souffrant de trouble dépressif majeur. Cette méta-analyse n'a retenu que les études ayant utilisé les critères du DSM pour le trouble dépressif majeur (TDM). Les études ont évalué la réactivité émotionnelle à des stimuli positifs et négatifs à l'aide soit d'auto-évaluations, soit d'études expérimentales. Les auteurs ont constaté que le TDM se caractérise par

une réactivité émotionnelle réduite à la fois pour les stimuli ayant une valence positive et pour ceux ayant une valence négative, avec une diminution plus importante pour les stimuli positifs. Selon les auteurs, cette méta-analyse va à l'encontre de l'hypothèse selon laquelle l'humeur amplifie les émotions lorsqu'elles sont de valence concordante [9], étant donné que les résultats vont dans le sens d'un émoussement émotionnel dans les dépressions unipolaires.

QUELQUES QUESTIONS AUTOUR DE LA RÉACTIVITÉ ÉMOTIONNELLE

Plusieurs questions découlent de ces travaux.

Quelles sont les limites entre les symptômes résiduels ou la symptomatologie sub-syndromique et l'hyperréactivité de base des patients bipolaires ?

D'après L. Judd et al. [29], au-delà des épisodes caractérisés de manie ou de dépression, subsistent de manière plus ou moins chronique chez la plupart des sujets, des éléments sub-syndromiques. Ces éléments thymiques a minima pourraient être en partie dus à une hyperréactivité émotionnelle de base favorisant une labilité émotionnelle évoluant sur le mode chronique. La coloration de ces symptômes résiduels sur un mode sub-dépressif ou euphorique et irritable pourrait dépendre des situations environnementales, mais également de traits de tempérament des sujets, voire de troubles co-morbides, comme notamment ceux de la lignée anxieuse. De la même manière, une hyperréactivité émotionnelle pourrait rendre compte de ce que certains appellent des cycles ultrarapides survenant au cours d'une même journée. Il est peu probable que des syndromes complets tels que dépression ou manie puissent alterner au sein d'une période aussi courte. En revanche, la tonalité des affects peut varier très rapidement et, si elle est associée à une hyperréactivité émotionnelle, entraîner une symptomatologie relativement bruyante.

Quel est le lien entre hyperréactivité émotionnelle et événements de vie ?

L'hyperréactivité émotionnelle pourrait permettre de comprendre la sensibilité particulière des patients

bipolaires aux événements de vie. De nombreuses études se sont intéressées à l'impact des stress sur les rechutes des troubles bipolaires [18]. Au-delà du risque de rechutes face à des événements de vie majeurs, les sujets bipolaires ont une sensibilité particulière à des événements de vie mineurs. Pour S. Malkoff-Schwartz [36], les événements a priori mineurs, pouvant être considérés comme quasi neutres, risquent aussi de perturber le rythme de routine sociale et provoquer des accès maniaques. Nos résultats étayent l'hypothèse d'une réactivité émotionnelle particulière même face à des stimuli neutres chez les sujets bipolaires allant à l'encontre des conclusions de S. Johnson [28] qui restreignait l'hyperréactivité émotionnelle des patients bipolaires aux stimuli positifs et encourageants.

Une hyperréactivité émotionnelle est-elle spécifique des troubles bipolaires ?

L'hyperréactivité émotionnelle n'est pas forcément le seul apanage des patients bipolaires et pourrait représenter un trait commun à diverses pathologies. Dans une étude, nous avons d'ailleurs pu mettre en évidence qu'il pouvait s'agir d'un trait commun entre personnalité *borderline* et patients bipolaires [31, 32]. Cela pourrait rendre compte de la forte co-morbidité entre ces deux pathologies et les réponses thérapeutiques communes.

Enfin quel est l'impact des traitements psychotropes sur la réactivité émotionnelle ?

Est-ce qu'une bonne réponse aux thymorégulateurs, avec une diminution des récurrences, est sous-tendue par une diminution de la réactivité émotionnelle ? Les patients sous thymorégulateur se disent souvent abrasés sur le plan émotionnel et cela est une cause fréquente d'arrêt du traitement. Une étude a effectivement montré que le lithium pouvait générer, même chez les sujets sains, cette sensation d'affects émoussés.

Ceci pose également la question de l'apparition ou d'aggravation des cycles rapides sous antidépresseurs. De plus, R. El-Mallakh et A. Karipott [10] ont montré récemment que des patients bipolaires traités par antidépresseurs au long cours (plusieurs années) développaient un état chronique, émotionnellement labile, de tonalité plutôt dysphorique associé à une insomnie. Cela pose la question de l'aggravation de la

réactivité émotionnelle de base par les antidépresseurs prescrits au long cours chez les patients bipolaires avec l'apparition soit de cycles rapides, soit d'un état émotionnel chronique très instable.

Quelles sont les causes de cette hyperréactivité émotionnelle : gènes ou environnement ?

Si l'on considère que l'hyperréactivité émotionnelle est un endophénotype potentiel sous-tendu par une vulnérabilité génétique, ce trait doit se retrouver chez des apparentés sains, porteurs de gènes de vulnérabilité. Il existe une réactivité émotionnelle majorée (mesurée par l'enregistrement de la modification de la conductance cutanée) lors de la réalisation de tests chez des enfants non atteints de sujets bipolaires [52]. Il s'agit donc là d'arguments en faveur d'une vulnérabilité génétique à l'hyperréactivité émotionnelle.

Cependant, cela n'exclut pas les liens avec des facteurs environnementaux. En effet, dans une étude récente, nous avons montré qu'il existait une forte corrélation entre traumatismes survenus au cours de l'enfance chez les sujets bipolaires et leur niveau de réactivité émotionnelle [11].

Quelle est la nature du lien entre réactivité émotionnelle et épisodes thymiques ?

Dans notre étude, plus le niveau de réactivité émotionnelle est important et plus le nombre d'épisodes est élevé. Cependant, cela ne permet pas de déterminer avec exactitude le sens du lien ; est-ce le niveau de réactivité émotionnelle qui génère un risque accru de décompensation ou bien est-ce le nombre d'épisodes qui augmente les séquelles, se traduisant par une augmentation de la réactivité émotionnelle ? Ou bien est-ce un phénomène qui s'entretient ? Le fait qu'il semble exister aussi ce trait chez les apparentés plaide plutôt en faveur de la première hypothèse et placerait donc notre modèle dans le fait que l'hyperréactivité émotionnelle soit un trait favorisant l'émergence d'un trouble bipolaire.

De nouvelles études sont nécessaires pour essayer de répondre aux questions soulevées, et notamment au fait qu'une hyperréactivité émotionnelle puisse

caractériser les sujets à risque de développer un trouble bipolaire.

Quels sont les liens entre sommeil et réactivité émotionnelle ?

Les perturbations du sommeil font partie des symptômes principaux des épisodes thymiques, mais une persistance de troubles du sommeil a également été rapportée lors des périodes de rémission. Ainsi retrouve-t-on chez près de 70 p. 100 des patients bipolaires euthymiques une mauvaise qualité subjective du sommeil [19] qui est confirmée par des mesures objectives : actigraphie (accéléromètre qui détecte les périodes prolongées d'inactivité) et polysomnographie (mesure l'activité cérébrale, musculaire, cardiaque et respiratoire du sujet) perçoivent aussi ces perturbations du sommeil. Les études actigraphiques retrouvent des rythmes veilles/sommeil plus variables d'un jour à l'autre et une durée du sommeil plus longue chez les patients bipolaires euthymiques comparés à des témoins sains et à des témoins avec insomnie [27, 40]. Des réveils nocturnes plus fréquents sont rapportés en polysomnographie [30]. Ces perturbations du sommeil peuvent faire l'objet de prise en charge psychosociales spécifique. Ainsi la thérapie interpersonnelle et des rythmes sociaux [12] cible-t-elle l'obtention de rythmes veille/sommeil les plus réguliers possibles afin de prévenir les rechutes thymique chez les patients bipolaires.

Les liens entre réactivité émotionnelle et sommeil ont été étudiés en population générale. Ainsi une privation de sommeil a-t-elle été associée à une plus grande sensibilité aux stimulations négatives et à une majoration des émotions à type de colère et de peur [3]. Chez des rongeurs, un manque chronique de sommeil entraîne des perturbations de la réponse neuro-endocrinienne au stress ainsi qu'une perte de sensibilité des récepteurs sérotoninergiques, pouvant évoquer des mécanismes observés dans les troubles anxieux et dépressifs [42]. Par ailleurs, le sommeil paradoxal, siège des rêves, semble particulièrement impliqué dans les processus de régulation des émotions.

Une étude d'imagerie fonctionnelle en IRM rapporte une augmentation de l'activation de l'amygdale cérébrale (impliquée dans la régulation des émotions), chez des sujets ayant été privés de sommeil la veille [50]. Des résultats similaires ont déjà été décrits chez des patients bipolaires normothymiques en dehors d'une situation de privation de sommeil. Ces résultats laissent à penser une intrication des perturbations

du sommeil et de la régulation des émotions dans les troubles bipolaires et mériteraient des investigations supplémentaires.

CONCLUSION

Dans cette revue, nous avons souligné l'importance de la réactivité émotionnelle pour la caractérisation de toutes les phases du trouble bipolaire. Des études portant sur les auto-évaluations et des études expérimentales suggèrent que la période de normothymie se caractérise par une hypersensibilité aux stimuli émotionnels. Au cours des épisodes maniaques ou mixtes, il existe une majoration importante de la réactivité émotionnelle entraînant des réponses émotionnelles avec une intensité exagérée, quelle que soit la valence du stimulus.

Selon G. Hasler et al. [21], pour une meilleure compréhension des mécanismes sous-tendant la dépression, il est nécessaire de définir des dimensions clés permettant de mieux cerner l'hétérogénéité des dépressions. Le modèle d'évaluation de la réactivité émotionnelle avec un niveau global d'activation du comportement est un pas dans cette direction.

La définition de groupes plus homogènes pourrait aider à identifier le traitement pharmacologique le plus efficace pour chaque sous-type. Les recommandations actuelles proposent, pour le traitement de la dépression bipolaire, sans aucune spécification, un stabilisateur de l'humeur, un antidépresseur ou un antipsychotique [35, 51]. Il est peu probable que ces différents traitements aient la même efficacité sur tous les types de dépression. Pour aller plus loin, nous devons évaluer si les différents phénotypes répondent différemment aux traitements. Actuellement, il n'existe aucune étude utilisant les caractéristiques cliniques comme prédicteur potentiel de réponse aux différents traitements pharmacologiques. On peut faire l'hypothèse que la dépression pure, proche des caractéristiques de la dépression unipolaire, pourrait répondre à l'association d'un stabilisateur de l'humeur et d'un antidépresseur. À l'inverse, on peut supposer que les dépressions présentant une hyperréactivité émotionnelle pourraient être aggravées par les antidépresseurs, car elles pourraient s'apparenter à des états mixtes au sens large et pourraient avoir une meilleure réponse aux antipsychotiques atypiques. Ce point, purement spéculatif, doit être exploré.

Enfin, il semble également nécessaire d'étudier l'impact des traitements sur le niveau de base de la

réactivité émotionnelle. Les patients, sous thymorégulateurs, se plaignent souvent d'être moins sensibles. Est-ce le prix à payer pour éviter les rechutes ? Par ailleurs, quels sont les liens entre la prescription d'antidépresseurs au long court chez les patients bipolaires, la réactivité émotionnelle et la survenue de cycles rapides ?

Toutes ces questions restent en suspens et attestent de l'importance d'évaluer et d'explorer la réactivité émotionnelle pour mieux comprendre les troubles bipolaires.

RÉFÉRENCES

1. AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV), 1994.
2. ANDERSON C, PLATTEN CR. Sleep deprivation lowers inhibition and enhances impulsivity to negative stimuli. *Behav Brain Res*, 2011, *217* : 463-466.
3. AMINOFF SR, JENSEN J, LAGERBERG TV et al. Decreased self-reported arousal in schizophrenia during aversive picture viewing compared to bipolar disorder and healthy controls. *Psychiatry Res*, 2011, *185* : 309-314.
4. BESNIER N, KALADJIAN A, MAZZOLA-POMIETTO P et al. Differential response to emotional interference in paranoid schizophrenia and bipolar mania. *Psychopathology*, 2010, *44* : 1-11.
5. BYLSMA LM, MORRIS BH, ROTTENBERG J. A meta-analysis of emotional reactivity in major depressive disorder. *Clin Psychol Rev*, 2008, *28* : 676-691.
6. CARVER CS, WHITE TL. Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment : The BIS/BAS scales. *J Personality Soc Psychol*, 1994, *67*, 319-333.
7. DEBIEC J, DÍAZ-MATAIX L, BUSH DE et al. The amygdala encodes specific sensory features of an aversive reinforcer. *Nat Neurosci*, 2010, *13* : 536-537.
8. ELLIOTT R, OGILVIE A, RUBINSZTEIN JS et al. Abnormal ventral frontal response during performance of an affective go/no go task in patients with mania. *Biol Psychiatry*, 2004, *55* : 1163-1170.
9. ELLIOTT R, RUBINSZTEIN JS, SAHAKIAN BJ, DOLAN RJ. The neural basis of mood-congruent processing biases in depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2002, *59* : 597-604.
10. EL-MALLAKH RS, KARIPPOT A. Antidepressant-associated chronic irritable dysphoria (ACID) in bipolar disorder : a case series. *J Affect Disord*, 2005, *84* : 267-272.
11. ÉTAIN B, MATHIEU F, HENRY C et al. Preferential association between childhood emotional abuse and bipolar disorder. *J Trauma Stress*, 2010, *23* : 376-383.
12. FRANK E, GONZALEZ JM, FAGIOLINI A. The importance of routine for preventing recurrence in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 2006, *163* : 981-985.
13. FRYE MA, HELLEMAN G, McELROY SL et al. Correlates of treatment-emergent mania associated with antidepressant treatment in bipolar depression. *Am J Psychiatry*, 2009, *166* : 164-172.

14. GIAKOUMAKI SG, BITSIOS P, FRANGO S et al. Low baseline startle and deficient affective startle modulation in remitted bipolar disorder patients and their unaffected siblings. *Psychophysiology*, 2010, 47 : 659-668.
15. GOLDBERG JF, PERLIS RH, BOWDEN CL et al. Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder : findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry*, 2009, 166 : 173-181.
16. GOODWIN F, JAMISON K. Manic-depressive illness : bipolar disorders and recurrent depression, 2nd ed. Oxford, Oxford University Press, 2007, 1 262 pages.
17. GRUBER J, CULVER JL, JOHNSON SL et al. Do positive emotions predict symptomatic change in bipolar disorder ? *Bipolar Disord*, 2009, 11 : 330-336.
18. HAMMEN C, GITLIN M. Stress reactivity in bipolar patients and its relation to prior history of disorder *Am J Psychiatry* 1997, 154 : 856-857.
19. HARVEY AG, SCHMIDT DA, SCARNÀ A et al. Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems. *Am J Psychiatry*, 2005, 162 : 50-57.
20. HARVEY PD, GREENBERG BR, SERPER MR. The affective lability scale : development, reliability and validity. *J Clin Psychol*, 1989, 45 : 786-793.
21. HASLER G, DREVETS WC, MANJI HK, CHARNEY DS. Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29 : 1765-1781.
22. HENRY C, M'BAÏLARA K, DESAGE A et al. Towards a reconceptualization of mixed states, based on an emotional-reactivity dimensional model. *J Affect Disord*, 2007, 101 : 35-41.
23. HENRY C, M'BAÏLARA K, LÉPINE JP et al. Defining bipolar mood states with quantitative measurement of inhibition /activation and emotional reactivity. *J Affect Disord*, 2010, 127 : 300-304.
24. HENRY C, M'BAÏLARA K, MATHIEU F et al. Construction and validation of a dimensional scale exploring mood disorders : MATHyS (multidimensional assessment of thymic states). *BMC Psychiatry*, 2008, 8 : 82.
25. HENRY C, M'BAÏLARA K, POINSOT R et al. Evidence for two types of bipolar depression using a dimensional approach. *Psychother Psychosom*, 2007, 76 : 325-331.
26. HENRY C, VAN DEN BULKE D, BELLIVIER F et al. Affective lability and affect intensity as core dimensions of bipolar disorders during euthymic period. *Psychiatry Res*, 2008, 159 : 1-6.
27. JONES SH, HARE DJ, EVERSHERD K. Actigraphic assessment of circadian activity and sleep patterns in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2005, 7 : 176-186.
28. JOHNSON SL. Mania and dysregulation in goal pursuit : a review. *Clin Psychol Rev*, 2005, 25 : 241-262.
29. JUDD LL, AKISKAL HS, SCHETTLER PJ et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60 : 261-269.
30. KNOWLES JB, CAIRNS J, MACLEAN AW et al. The sleep of remitted bipolar depressives : comparison with sex and age-matched controls. *Can J Psychiatry*, 1986, 31 : 295-298.
31. KOENIGSBERG H, HARVEY P, MITROPOULO V et al. Are the interpersonal and identity disturbances in the borderline personality disorder criteria linked to the traits of affective instability and impulsivity ? *J Person Disord*, 2001, 15 : 358-370.
32. KOENIGSBERG H, HARVEY P, MITROPOULO V et al. Characterising affective instability in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*, 2002, 159 : 784-788.
33. LARSEN RJ, DIENER E., EMMONS RA. Affect intensity and reactions to daily life events. *J Person Social Psychology* 1986, 51 : 803-814.
34. LYON HM, STARTUP M, BENTALL RP. Social cognition and the manic defense : attributions, selective attention, and self-schema in bipolar affective disorder. *J Abnorm Psychol*, 1999, 108 : 273-282.
35. MALHI GS, ADAMS D, LAMPE L et al. Clinical practice recommendations for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 2009, 439 : 27-46.
36. MALKOFF-SCHWARTZ S, FRANK E, ANDERSON B et al. Stressful life events and social rhythm disruption in the onset of manic and depressive bipolar episodes : a preliminary investigation. *Arch Gen Psychiatry*, 1998, 55 : 702-707.
37. MARTINEZ-ARAN A, VIETA E, COLOM F et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients, implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord*, 2004, 6 : 224-232.
38. M'BAÏLARA K, DEMOTES-MAINARD J, SWENDSEN J et al. Emotional hyper-reactivity in normothymic bipolar patients. *Bipolar Disord*, 2009, 11 : 63-69
39. M'BAÏLARA K, ATZENI T, COLOM F et al. Emotional hyperreactivity as a core dimension of manic and mixed states. *Psychiatry Res*, 2012, 197 : 227-230.
40. MILLAR A, ESPIE CA, SCOTT J. The sleep of remitted bipolar outpatients : a controlled naturalistic study using actigraphy. *J Affect Disord*, 2004, 80 : 145-153.
41. NESSE RM. Is depression an adaptation ? *Arch Gen Psychiatry*, 2000, 57 : 14-20.
42. NOVATI A, ROMAN V, CETIN T et al. Chronically restricted sleep leads to depression-like changes in neurotransmitter receptor sensitivity and neuroendocrine stress reactivity in rats. *Sleep*, 2008, 31 : 1579-1585.
43. PAVULURI MN, PASSAROTTI AM, HARRAL EM, SWEENEY JA. An fMRI study of the neural correlates of incidental versus directed emotion processing in pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2009, 48 : 308-319.
44. PERVIN LA, CERVONE D, JOHN OP. Personality : theory and research. New York, John Wiley, 2009.
45. PHILLIPS ML, LADOUCEUR CD, DREVETS WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation : implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 2008, 13 : 829, 833-857.
46. ROTTENBERG J, GROSS JJ, GOTLIB IH. Emotion context insensitivity in major depressive disorder. *J Abnorm Psychol*, 2005, 114 : 627-639.
47. ROTTENBERG J. Mood and emotion in major depression. *Am Psychol Soc*, 2005, 14 : 167-170.
48. SOKHADZE EM, TASMAN A, TAMAS R, EL-MALLAKH RS. Event-related potential study of the effects of emotional facial expressions on task performance in euthymic bipolar patients. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 2011, 36 : 1-13.

49. SWANN AC, LIJFFIJT M, LANE SD et al. Increased trait-like impulsivity and course of illness in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2009, *11* : 280-288.
50. VAN DER HELM E, YAO J, DUTT S et al. REM sleep deopotentiates amygdala activity to previous emotional experiences. *Curr Biol*, 2011, *21* : 2029-2032.
51. YATHAM LN, KENNEDY SH, SCHAFFER A 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* : 225-255.
52. ZAHN TP, NURNBERGER JI JR, BERRETTINI WH. Electrodermal activity in young adults at genetic risk for affective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1989, *46* : 1120-1124.

ANATOMIE ET IMAGERIE CÉRÉBRALES DU TROUBLE BIPOLAIRE

.....

J. Houenou et S. Sarrazin

Le diagnostic du trouble bipolaire se base encore aujourd'hui entièrement sur l'évaluation clinique, sans possibilité de confirmation paraclinique. Des études de neuro-imagerie récentes ont soulevé l'espoir d'identifier un jour des biomarqueurs valides du trouble bipolaire sur lesquels pourraient s'appuyer les cliniciens pour aider au diagnostic, mais aussi évaluer la sévérité et le pronostic des patients [34].

Plusieurs facteurs ont contribué aux avancées dans le champ de la neuro-imagerie du trouble bipolaire. Premièrement, de nouvelles techniques d'imagerie et d'analyse ont été développées et les techniques existantes améliorées. Les nouvelles techniques en question incluent l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale à haut champ (à 3 et 7 teslas), l'IRM par tenseur de diffusion, l'IRM fonctionnelle (IRMf), les analyses de connectivité fonctionnelle, la spectroscopie IRM et l'« imagerie génétique » dénommant l'utilisation combinée des techniques génétiques et de l'imagerie cérébrale.

Deuxièmement, les tailles des populations de patients étudiées augmentent progressivement, améliorant ainsi la puissance des études d'imagerie. Enfin, une meilleure caractérisation clinique des patients a permis de mieux délimiter les mécanismes neurobiologiques sous-jacents. C'est pourquoi les études de neuro-imagerie récentes ont amélioré notre connaissance de la physiopathologie du trouble bipolaire en créant une base solide pour les modèles neurobiologiques récents du trouble bipolaire [30].

En dépit de ces progrès, les biomarqueurs identifiés en imagerie cérébrale n'ont été décrits que pour des groupes de patients. Il n'y a toujours pas aujourd'hui de biomarqueur individuel valide et reproductible du trouble bipolaire.

Dans ce chapitre, nous allons aborder les études d'imagerie cérébrale anatomiques et fonctionnelles existantes dans le trouble bipolaire (première partie). Nous verrons ensuite les modèles neurobiologiques qui ont été développés à partir de ces études (deuxième partie). L'exploration de la connectivité des réseaux cérébraux est une nouvelle approche qui permettrait entre autres de distinguer dépression bipolaire et unipolaire (troisième partie). Enfin, nous examinerons le potentiel des approches d'imagerie dans le trouble bipolaire et leurs applications cliniques potentielles, particulièrement en termes de biomarqueurs prédictifs, utilisables individuellement (quatrième partie). Ce chapitre ne traitera que des troubles bipolaires de l'adulte.

BIOMARQUEURS STRUCTURELS ET FONCTIONNELS DU TROUBLE BIPOLAIRE

Biomarqueurs en imagerie structurelle

Les premières études de neuro-imagerie du trouble bipolaire portaient sur les changements anatomiques identifiables en tomодensitométrie (TDM) et imagerie par résonance magnétique structurelle (T1 et T2) dans les cerveaux des patients bipolaires. Contrairement aux patients schizophrènes, le volume cérébral total des patients bipolaires ne semble pas différent de celui des sujets sains, même si ce sujet est débattu. Une méta-analyse révèle néanmoins une

association du trouble bipolaire avec un élargissement des ventricules latéraux [19]. Il est aussi retrouvé une diminution du volume de substance blanche totale, présente dès le premier épisode [43] qui ne semble pas se retrouver dans la substance grise.

Les modifications de la substance blanche sont les anomalies les plus reproduites dans les études de neuro-imagerie du trouble bipolaire. La fréquence des hypersignaux IRM en pondération T2 est augmentée chez les patients bipolaires [34]. Ces hyperintensités de la substance blanche sont localisées en profondeur et dans les régions périventriculaires, et ont été retrouvées chez des patients bipolaires lors de leur premier épisode thymique [24]. Elles sont aussi présentes chez les apparentés sains des patients bipolaires, et sont donc considérées comme un endophénotype [16]. De tels hypersignaux ne sont pas retrouvés dans la dépression unipolaire, exception faite pour la dépression du sujet âgé [24]. Chez les sujets âgés, la présence d'hypersignaux de la substance blanche pourrait être liée à d'autres facteurs que le trouble bipolaire, comme le vieillissement ou des facteurs vasculaires (leucoaraïose).

Concernant la substance grise, des changements de volume ont été identifiés dans les structures impliquées dans le traitement des émotions : cortex préfrontal (CPF), cortex cingulaire, amygdale, insula, thalamus (Figure 49-1). Une méta-analyse récente [11] souligne que le volume de l'amygdale, une région limbique clef, semble tout particulièrement affecté. Localisée dans la partie médiale et antérieure du lobe temporal, l'amygdale joue un rôle important dans la régulation automatique des émotions. Dans le trouble bipolaire, l'amygdale est de volume moindre chez les enfants

avec trouble bipolaire comparativement à des enfants sains, alors qu'elle est plus volumineuse chez les adultes bipolaires en comparaison à des sujets contrôles [13]. De plus, il existe une corrélation positive entre l'âge des patients bipolaires et la taille de l'amygdale [40]. Plusieurs théories ont été formulées pour expliquer cette anomalie : un développement anormal de cette structure durant l'adolescence et l'âge jeune adulte dans le trouble bipolaire [36], une différence de volume de l'amygdale en fonction de l'âge de début du trouble [40], l'évolution naturelle du trouble bipolaire ou l'effet de facteurs concomitants comme les co-morbidités et les traitements [40].

Une méta-analyse publiée en 2010 a étudié la spécificité des changements de substance grise dans le trouble bipolaire [11]. Les auteurs ont inclus 42 études portant sur la schizophrénie et 14 études portant sur le trouble bipolaire. Dans la schizophrénie, la diminution de volume touchait des régions cérébrales plus étendues (insula, cortex préfrontal, cortex temporal supérieur, thalamus, cortex cingulaire antérieur et postérieur) que dans le trouble bipolaire (cortex cingulaire antérieur, insula). Seule, l'atteinte d'une partie du cortex cingulaire prégenual était spécifique du trouble bipolaire.

Biomarqueurs en imagerie fonctionnelle

Les études d'imagerie fonctionnelle dans le trouble bipolaire sont pour la plupart basées sur l'IRM fonctionnelle (IRMf) en raison de sa bonne résolution spatiale (de l'ordre de 2 mm). L'incapacité à réguler

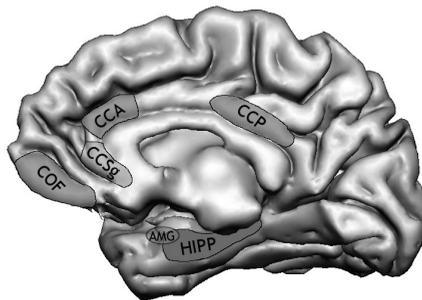


FIGURE 49-1. – Anatomie du système limbique. AMG : amygdale ; CCA : cortex cingulaire antérieur ; CCP : cortex cingulaire postérieur ; CCSg : cortex cingulaire antérieur subgénual ; COF : cortex orbitofrontal ; HIPP : hippocampe.

des états émotionnels est un symptôme clef du trouble bipolaire, c'est pourquoi les études en IRMf ont pour la plupart exploré les réseaux neuraux impliqués dans ces processus de régulation émotionnelle. Les paradigmes utilisés dans ces travaux incluent des tâches de reconnaissance des émotions, des *go/no go* émotionnels, des Stroop émotionnels et des tâches de mémoire émotionnelle [8, 17, 21]. Trois méta-analyses concordantes [8, 17, 21] montraient que, lors de tâches à valence émotionnelle, les patients bipolaires avaient, en comparaison à des sujets contrôles, une hyperactivité d'un réseau ventrolimbique comme les structures temporales médiales gauches (amygdale, gyrus parahippocampique), le noyau caudé, le thalamus, le putamen et le pallidum mais aussi le gyrus frontal moyen droit (Figure 49-2). On notait aussi une hypo-activité de régions latéralisées à droite comme les gyri frontaux inférieur et moyen droit, le précunéus, le thalamus et le cervelet droit [8, 17]. Ces anomalies sont présentes même lors des périodes d'euthymie.

Des tâches cognitives non émotionnelles ont aussi été utilisées lors d'études en IRMf chez des patients bipolaires puisqu'un déficit des fonctions exécutives a été décrit chez ces patients, y compris lors des phases d'euthymie. Ces études ont retrouvé une augmentation de l'activité des structures ventrolimbiques aussi lors de tâches purement cognitives et attentionnelles (attention soutenue, mémoire de travail) chez des patients bipolaires euthymiques avec des performances comportementales préservées [8], concomitante d'une hypo-activité de structures comme le gyrus préfrontal inférieur droit, le gyrus lingual et le putamen droit.

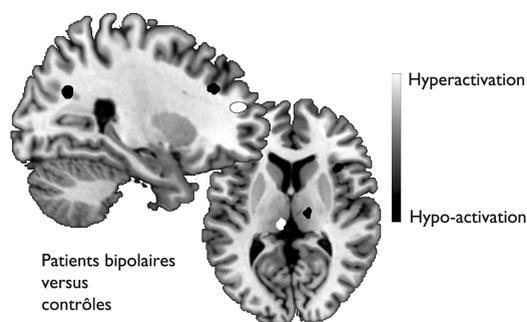


FIGURE 49-2. – Illustration des régions hyper- et hypo-activées chez les patients bipolaires en comparaison avec des sujets témoins lors de tâches émotionnelles. Les régions hypo-activées sont représentées en noir, les régions hyperactivées en blanc (à gauche : coupe sagittale ; à droite : coupe axiale). Les données sont issues d'une méta-analyse ALE incluant treize études d'IRM fonctionnelle.

L'ensemble de ces résultats suggère que les patients bipolaires attacheraient une valence émotionnelle à des tâches purement cognitives [8,25].

Il faut préciser que la diversité des paradigmes utilisés limite la portée des méta-analyses des résultats d'IRMf dans le trouble bipolaire. Par ailleurs, des cohortes longitudinales et l'étude de patients lors de leur premier épisode sont indispensables pour comprendre comment évoluent ces données fonctionnelles au cours de la maladie bipolaire. Enfin, la spécificité de ces résultats en comparaison du trouble unipolaire est encore à explorer.

Hétérogénéité des résultats

Les études de neuro-imagerie structurelle et fonctionnelle du trouble bipolaire ont des résultats hétérogènes. L'hétérogénéité des groupes de patients inclus dans ces études est une des raisons de cette diversité, avec par exemple l'étude de différents sous-types de trouble bipolaire (types I et II, avec ou sans cycles rapides), les différences d'âge de début du trouble (précoce, intermédiaire ou tardif), d'état thymique, la présence ou non de caractéristiques psychotiques, de co-morbidités psychiatriques (abus/dépendance à l'alcool, troubles anxieux) et de co-morbidités somatiques. Pour illustrer ces propos, la durée de la maladie a un effet notable sur les mesures de volume de substance grise chez des patients bipolaires, et une diminution des volumes de substance grise et de substance blanche a été observée chez des patients alcool-dépendants en rémission sans trouble bipolaire, même après de longues périodes d'abstinence [7]. L'inclusion de patients avec un antécédent d'abus ou dépendance à une substance pourrait donc avoir un impact majeur sur les résultats. Un autre facteur de confusion est la prise de traitement psychotrope, comme le souligne une étude qui montre l'importance de l'effet neurotrophique du lithium [26]. De façon similaire, des changements de volume cérébral ont été associés à la prise d'antipsychotique. Les sels de lithium et le valproate sont aussi connus pour leur influence sur les résultats en IRMf. Enfin, la variabilité des résultats en IRMf pourrait provenir des différentes tâches d'activation différentes utilisées, rendant difficile une comparaison directe entre les études.

Un autre facteur contribuant à l'hétérogénéité observée est la taille limitée des échantillons utilisés dans ces études. Si les études publiées incluent typiquement des groupes de 20 à 30 patients, un nombre

plus important de sujets est indispensable pour obtenir une puissance statistique suffisante.

MODÈLES NEUROBIOLOGIQUES DU TROUBLE BIPOLAIRE

Le trouble bipolaire étant avant tout associé à des symptômes émotionnels et à leurs anomalies, des modèles explicatifs issus des données de neuro-imagerie structurelle et fonctionnelle ont été construits en se focalisant sur le traitement cérébral des émotions et sur leur contrôle cognitif. Nous allons, dans ce chapitre, appréhender ces différents modèles de la régulation émotionnelle chez les sujets sains et chez les patients bipolaires.

Modélisation du traitement émotionnel chez le sujet sain

L'étude de la réactivité émotionnelle, de sa régulation et des mécanismes physiopathologiques qui en sont à l'origine suppose avant tout d'avoir identifié les différents niveaux du traitement émotionnel.

De nombreuses études neuropsychologiques (patients cérébrolésés) et d'imagerie cérébrale chez les sujets sains ont permis de développer des modèles du traitement des émotions dans le cerveau. Le traitement émotionnel, en réaction à un stimulus émotionnel dans l'environnement par exemple, a été divisé en plusieurs niveaux temporels [31] :

- tout d'abord, un traitement émotionnel précoce, incluant une phase attentionnelle et de perception sensorielle ;

- ensuite, des réponses émotionnelles avec une réponse émotionnelle automatique, une expérience émotionnelle puis une expression de l'émotion ;

- enfin, la régulation émotionnelle, impliquant l'initiation de nouvelles réponses émotionnelles ou l'altération des réponses existantes [28].

Ces trois niveaux de traitement impliquent des réseaux neuronaux différents mais en partie communs.

Le traitement émotionnel précoce dépend principalement des ressources attentionnelles qui y sont allouées. De façon intéressante, les stimuli émotionnels sont traités avec priorité, car ils capturent plus de ressources attentionnelles [44]. Le système limbique, incluant l'amygdale en particulier, est le médiateur de l'accroissement de la charge attentionnelle portant sur

les stimuli émotionnels [39] via des connections avec le cortex cérébral (*voir* Figure 49-1) [4].

L'amygdale, en même temps que d'autres structures sous-corticales comme le striatum ventral, est cruciale pour la génération et l'expérience subjective des émotions. L'activation amygdalienne est plus spécifiquement associée à la génération de réponses émotionnelles négatives, alors que les autres régions sous-corticales comme le striatum ventral (noyau accumbens) semblent plus fortement en lien avec les émotions positives (joie, récompense).

Enfin, la régulation émotionnelle implique des mécanismes différents comme la réévaluation, la suppression, l'inhibition, l'extinction, l'inversion et le maintien des émotions. Les réseaux impliqués dans l'évaluation émotionnelle peuvent être modulés par des réseaux cognitifs de « plus haut niveau », comme le cortex préfrontal, le cortex orbitofrontal et le cortex cingulaire, qui exercent un contrôle *top-down* sur le système limbique, l'amygdale en particulier [28]. M. Phillips et al. [30] ont suggéré que des réseaux neuronaux différents sont impliqués dans la régulation émotionnelle automatique (régions sous-corticales et cortex cingulaire antérieur et subgénéral, cortex orbitofrontal) et volontaire (correspondant aux régions de plus haut niveau : cortex préfrontal ventrolatéral et dorsolatéral).

Modèles de dérégulation émotionnelle dans le trouble bipolaire

La plupart des modèles proposés de la dérégulation émotionnelle dans le trouble bipolaire se sont focalisés sur la production de réponses émotionnelles anormales et sur le défaut de régulation émotionnelle. Ils impliquent une dérégulation corticolimbique avec une hyperactivité des structures sous-corticales et ventrolimbiques (amygdale, cortex orbitofrontal, cortex préfrontal ventral, cortex cingulaire antérieur et subgénéral) (Figure 49-3). Le résultat serait une hypersensibilité à la signification émotionnelle des stimuli et à un accroissement de la production d'états affectifs. En outre, les structures cérébrales dorsales (cortex préfrontal dorsolatéral et dorsomédian, gyrus cingulaire antérieur dorsal) seraient moins volumineuses et moins réactives chez les patients bipolaires et pourraient donc ne plus contrôler correctement le réseau limbique-ventral, avec pour conséquence finale une réponse émotionnelle accrue [31].

Les modèles les plus récents axés sur la régulation émotionnelle dans le trouble bipolaire font la distinction

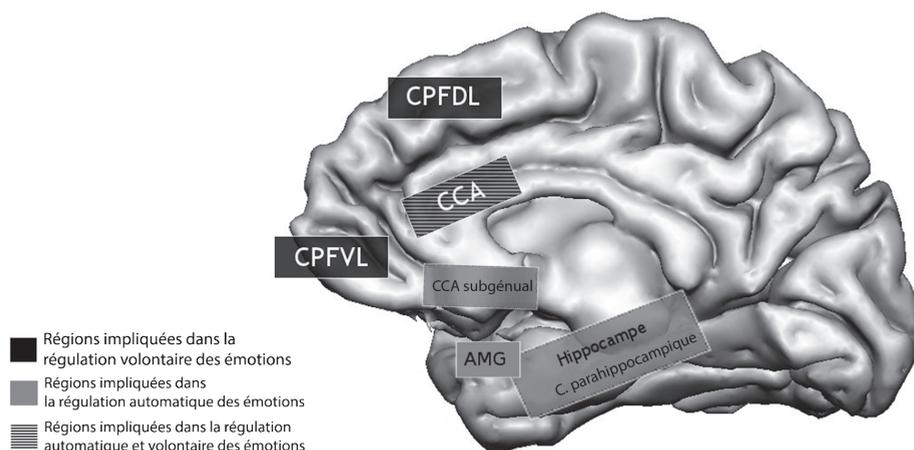


FIGURE 49-3. – Régions impliquées dans la régulation des émotions, d'après le modèle de Phillips et al. AMG : amygdale ; CCA : cortex cingulaire antérieur ; C. parahippocampique : cortex parahippocampique ; CPFDL : cortex préfrontal dorso-latéral ; CPFVL : cortex préfrontal ventro-latéral.

entre régulation volontaire et involontaire des émotions [30]. Dans le trouble bipolaire, les études d'imagerie structurale et fonctionnelle suggèrent que les anomalies surviennent préférentiellement dans les régions corticales préfrontales ventromédianes et dans les régions limbiques impliquées dans la régulation émotionnelle automatique. Les auteurs de ce modèle supposent que ces anomalies sont le socle de l'instabilité thymique observées chez les patients. Ce modèle suppose aussi l'existence d'une connectivité préfrontale/sous-corticale limbique anormale (*voir plus loin*). Cependant, seules quelques études de neuro-imagerie ont étudié et comparé directement les différentes stratégies de régulation émotionnelle chez les patients bipolaires. Ainsi existe-t-il peu de données empiriques sur la nature et la qualité des déficits de régulation émotionnelle dans le trouble bipolaire, et leurs corrélats neuraux restent mal connus.

CONNECTIVITÉ CÉRÉBRALE ET TROUBLE BIPOLAIRE

Le développement récent de deux nouvelles techniques d'IRM cérébrale, l'imagerie du tenseur de diffusion (*diffusion tensor imaging* [DTI]) et les analyses de connectivité en IRM fonctionnelle, a rendu possible l'étude de la connectivité entre régions cérébrales dans le trouble bipolaire. Grâce à leurs apports, des anomalies de la connectivité cérébrale structurale et fonctionnelle ont été identifiées dans le trouble bipolaire.

Connectivité anatomique (DTI)

Comme précisé plus haut, le résultat le plus fréquemment répliqué en imagerie cérébrale dans le trouble bipolaire est un nombre plus élevé d'hypersignaux de la substance blanche profonde et périventriculaire en IRM en T2, en comparaison à des sujets sains. Ces modifications dans la substance blanche cérébrale peuvent être considérées comme un marqueur trait et un endophénotype du trouble bipolaire [16], puisqu'ils sont présents dès le premier épisode de la maladie et également chez les apparentés sains des patients. Elles sont aussi associées à un pronostic plus sombre pour les patients et à un déclin cognitif. En outre, un risque génétique plus élevé de trouble bipolaire a été associé à des modifications de concentration de la substance blanche [24]. Malgré toutes ces données, la signification exacte de ces hypersignaux reste mal connue. Il a été suggéré que ces changements dans la substance blanche pourraient refléter des modifications de connectivité anatomique.

L'IRM du tenseur de diffusion (DTI) est une technique récente qui peut être utilisée pour explorer plus finement la connectivité cérébrale *in vivo*, en apportant des informations sur la macrostructure (taille et volume des faisceaux de substance blanche) et la microstructure (organisation locale microstructurale) de la substance blanche [23]. La DTI explore les propriétés de diffusion des molécules d'eau dans le cerveau. Or, dans le cerveau, la diffusion de l'eau est principalement restreinte par les membranes cellulaires, les axones et leurs gaines de myéline, qui sont hydrophobes. La DTI explore ainsi l'intégrité de la

substance blanche, en attribuant une valeur d'anisotropie fractionnelle (*fractional anisotropy* [FA]) pour chaque voxel étudié. Plus l'anisotropie est élevée, plus la diffusion des molécules d'eau est restreinte à une seule direction et donc plus les gaines de myéline sont orientées dans la même direction. La FA est ainsi corrélée à l'intégrité et à la cohérence de la substance blanche. Une diminution de la FA est ainsi constatée en cas d'œdème, de démyélinisation ou d'inflammation du tissu cérébral. Cette technique indique aussi la principale direction de diffusion des molécules d'eau dans chaque voxel, qui correspond à la direction principale des faisceaux de substance blanche dans ce voxel. Toutes ces données permettent une reconstruction pas à pas des faisceaux de substance blanche de l'ensemble du cerveau (par des techniques de tractographie), et la comparaison de ces faisceaux reconstruits entre différents groupes de sujets. En résumé, la DTI peut être utilisée pour explorer la substance blanche et la connectivité cérébrale, que ce soit en termes de macrostructure (avec la tractographie) ou de microstructure (avec les valeurs de FA).

Les premières études utilisant la DTI chez des patients bipolaires ont retrouvé une diminution de FA dans des régions d'intérêt frontales [24]. Ce résultat a été interprété comme le reflet d'une désorganisation axonale, d'une perte de cohérence et donc de modifications de la connectivité anatomique de ces régions. Cette diminution de FA frontale a depuis été confirmée par des analyses explorant l'ensemble du cerveau, qui ont retrouvé des diminutions diffuses de FA dans le corps calleux, le fornix, les régions préfrontales, limbiques et striales [24, 41]. Ces modifications sont localisées dans des faisceaux intra- et inter-hémisphériques de grande importance, comme le faisceau fronto-occipital, le faisceau longitudinal inférieur, le faisceau longitudinal supérieur, le cingulum, le corps calleux et le faisceau unciné. Une méta-analyse de ces données mettait en évidence deux clusters principaux de FA diminuée chez les patients bipolaires : le premier était localisé dans la substance blanche proche du gyrus parahippocampique droit, le second était proche du cortex cingulaire antérieur et subgénéral droit [41], c'est-à-dire à proximité des régions limbiques.

La DTI permet également d'évaluer les faisceaux de substance blanche eux-mêmes et leurs caractéristiques. Nous avons pour cela reconstruit par cette technique les faisceaux uncinés (droit et gauche) d'un groupe de 16 patients bipolaires euthymiques et de 16 sujets contrôles. Nous avons montré qu'il y avait un nombre significativement plus élevé de

fibres reconstruites dans l'hémisphère gauche chez les patients avec trouble bipolaire, compatible avec une augmentation de la connectivité anatomique dans le faisceau unciné gauche [18]. D'autres études utilisant la DTI confirment ces modifications du faisceau unciné dans le trouble bipolaire [24]. Ce résultat est d'un intérêt particulier puisque ce faisceau assure la connexion entre des régions limbiques cérébrales capitales comme l'amygdale, le cortex cingulaire subgénéral et le cortex orbitofrontal. Certains modèles suggéraient que ce circuit cérébral présentait des anomalies de connectivité dans le trouble bipolaire (*voir plus haut*), à l'origine de l'hyperactivité limbique observée de ces régions et de l'hyperactivité émotionnelle des patients conduisant à une l'instabilité de l'humeur. Cette augmentation de la connectivité anatomique retrouvée en DTI semble spécifique au trouble bipolaire, en comparaison à la dépression unipolaire ou à la schizophrénie.

Si les études de DTI dans le trouble bipolaire rapportent des résultats convergents, il existe aussi des données discordantes entre certains travaux. Certaines études ont rapporté l'absence de modification de la FA, alors que d'autres ont rapporté une augmentation de la FA dans le corps calleux, dans le faisceau unciné ou dans d'autres régions cérébrales plus diffuses [24].

La diversité des résultats rapportés par les études du trouble bipolaire en DTI pourrait résulter de l'hétérogénéité des groupes de patients inclus – nous l'avons déjà discuté précédemment –, mais aussi de différences de méthodologie, le caractère récent et innovant de la DTI étant contrebalancé par l'absence de consensus méthodologique. Certaines études ont utilisé des logiciels de traitement d'images initialement développés pour l'IRM anatomique en T1, ce qui a pu biaiser les résultats [35]. Des techniques et logiciels plus spécifiques ont donc été développés pour traiter les données de DTI [35]. Enfin, la nature exacte des changements de connectivité anatomique chez des patients à leur premier épisode a encore besoin d'être plus largement évaluée.

Certains auteurs ont suggéré que l'expression symptomatique du trouble bipolaire résultait de dysfonctionnement de réseaux neuronaux plus restreints, comme le réseau limbique antérieur [30]. Ce modèle est renforcé par des données de connectivité et d'études génétiques dans le trouble bipolaire. Certains variants alléliques de la neuréguline 1 ont été associés au trouble bipolaire, et ce résultat fait partie des rares résultats répliqués dans la génétique du trouble bipolaire. La neuréguline 1 est une protéine indispensable à la migration neuronale, à la formation des synapses,

à la différenciation des oligodendrocytes, à la myélinisation neuronale et donc à la connectivité du cerveau. De façon intéressante, chez des sujets sains, des variants de la neuréguline 1 ont été associés à des différences de FA, mesurées en DTI dans les aires frontales médiales, le cortex cingulaire antérieur, le corps calleux, la corona radiata et les régions de la capsule interne et externe [5]. Ces résultats suggèrent que certaines des anomalies de la microstructure de la substance blanche dans le trouble bipolaire pourraient être en partie liées à des variants de gènes de susceptibilité pour le trouble bipolaire.

Connectivité fonctionnelle (IRMf)

En plus des études de connectivité anatomique basées sur la DTI, de nouvelles techniques d'analyse des données d'IRMf ont récemment été développées pour explorer la connectivité fonctionnelle. La connectivité fonctionnelle est définie comme « la ou les corrélations entre des événements neurophysiologiques spatialement distants ». Elle représente la corrélation entre l'activité de différentes zones cérébrales, pendant la réalisation d'une tâche ou au repos [33]. Les méthodes de connectivité fonctionnelle peuvent être utilisées pour identifier les aires du cerveau qui communiquent les unes avec les autres lors de l'activation de fonctions visuelles, émotionnelles, motrices ou de langage [32, 33].

L'utilisation de ces méthodes de connectivité fonctionnelle pour analyser la connectivité cérébrale au repos a permis d'identifier le réseau en mode par défaut (*default-mode network* [DMN]) [32]. Le DMN inclut le cortex cingulaire postérieur, le cortex préfrontal médial et les cortex pariétaux médial, latéral et inférieur [46]. Ce réseau est activé au repos et se désactive pendant des comportements orientés vers un but. Il semble impliqué dans la référence à soi (*self*), la mentalisation, l'attention, mais aussi dans certains traitements émotionnels ou dans la mémoire épisodique [6]. Des études de connectivité fonctionnelle portant sur ce réseau ont déjà trouvé des résultats intéressants dans la schizophrénie, où une augmentation de la connectivité du DMN au repos a été identifiée [46].

Seules quelques études ont étudié la connectivité fonctionnelle, que ce soit au repos ou pendant des tâches émotionnelles et cognitives, chez les patients bipolaires. Leurs résultats sont pour la plupart concordants et suggèrent que la connectivité entre le complexe amygdalo-hippocampique et le cortex préfrontal/périgénial est altérée dans le trouble bipolaire [48]. Pendant une tâche de traitement émotionnel, les patients avec

trouble bipolaire auraient des niveaux de connectivité différents de ceux des sujets sains entre les régions impliquées dans le traitement des émotions [1, 47]. Ces différences de connectivité lors de tâches émotionnelles ont été rapportées chez des patients bipolaires euthymiques, mais aussi lors des phases dépressives [42].

Ces anomalies de connectivité fonctionnelle ont aussi été identifiées chez des patients avec trouble bipolaire pendant une IRM fonctionnelle réalisée au repos. Une première étude montrait que les patients bipolaires avaient une connectivité plus basse du cortex cingulaire périgénial à l'amygdale, au thalamus et au striatum/pallidum au repos en comparaison à des sujets sains [3]. De façon similaire, L. Chepenik et al. ont rapporté un niveau de connectivité plus bas entre l'amygdale et le cortex préfrontal ventral chez des patients bipolaires [9]. Une étude très récente montrait des anomalies dans le DMN chez des patients maniaques, avec un recrutement anormal du cortex pariétal alors que, chez les patients avec schizophrénie, on notait un recrutement plus important des ganglions de la base et du cortex frontopolaire [29].

Ces données convergentes montrant des modifications de la connectivité amygdale/cortex préfrontal sont cohérentes avec les modèles neurobiologiques du trouble bipolaire que nous avons décrit auparavant, tous soulignant que le réseau ventrolimbique impliqué dans le traitement et la régulation des émotions était dysfonctionnel dans le trouble bipolaire. Néanmoins, la nature exacte des modifications de connectivité et leur évolution au premier épisode de trouble bipolaire ont besoin d'être mieux évalués. De plus, concernant les techniques de connectivité anatomique et fonctionnelle, il faut garder à l'esprit qu'elles sont encore récentes et encore en développement. L'interprétation des études utilisant ces technologies doit donc encore être prudent.

Relier connectivité anatomique et fonctionnelle : le trouble bipolaire comme trouble de connectivité ?

Avec l'avènement des techniques d'exploration de la connectivité cérébrale structurelle et fonctionnelle, de nouvelles pistes de recherche se sont ouvertes aux chercheurs. L'imagerie multimodale est une approche qui combine les données issues de différents modes d'imagerie (par exemple, DTI et IRMf) chez un même groupe de patients. Plusieurs études ont montré que la connectivité fonctionnelle (mesurée en IRMf) est corrélée positivement avec la connectivité structurelle

(mesurée par DTI) [10]. Les approches multimodales de ce type sont particulièrement utiles dans les conditions pathologiques, puisque si une technique seule pourrait ne pas être assez sensible ou spécifique pour être utilisée comme biomarqueur individuel [10], la combinaison avec des informations provenant d'autres modes d'imagerie pourrait augmenter la précision du test.

Peu d'études ont appliqué la combinaison des mesures de connectivité structurelle (DTI) et fonctionnelle (IRMf) au même échantillon de patients avec trouble bipolaire [37, 47]. Une étude [47] rapportait un niveau de connectivité fonctionnelle plus bas entre l'amygdale et le cortex cingulaire antérieur périgénual chez les patients bipolaires en comparaison avec des sujets sains. Il existait une corrélation positive entre connectivité fonctionnelle de ces deux régions et l'anisotropie fractionnelle de la substance blanche frontale ventrale, incluant la région du faisceau unciné. Les auteurs suggéraient que l'atteinte de l'intégrité structurelle des fibres de substance blanche reliant le cortex cingulaire antérieur périgénual et l'amygdale pouvait contribuer à un déficit du couplage fonctionnel de ces deux régions. Cette approche multimodale a aussi été utilisée pour étudier les différences entre patients bipolaires, schizophrènes et sujets sains dans une tâche d'audition et montrait des *différences* de connectivités entre patients et sujets sains [37]. Ces études soulignent donc l'importance des données d'imagerie multimodale pour révéler le rôle de certains réseaux neuraux dans la physiopathologie des troubles mentaux.

PERSPECTIVES

Biomarqueurs individuels dans le trouble bipolaire

Les études de neuro-imagerie du trouble bipolaire ont livré des résultats intéressants et convergents qui ont permis de développer et supportent les modèles neurobiologiques actuellement admis du trouble bipolaire. Néanmoins, des biomarqueurs diagnostiques individuels ne peuvent pas encore être utilisés en pratique clinique, puisqu'ils n'ont été validés qu'au niveau de groupes, et pas à un niveau individuel. Pour être valides, les biomarqueurs diagnostiques du trouble bipolaire devront faire la preuve

d'une bonne sensibilité et spécificité dans des études prospectives.

Malgré ces limites, il sera probablement possible, dans un futur proche, d'identifier des biomarqueurs adaptés à un usage individuel pour le diagnostic du trouble bipolaire, et ce, grâce aux avancées faites dans le domaine de la bio-informatique. Grâce aux algorithmes d'apprentissage des machines, l'ordinateur apprend à partir d'un jeu de données d'imagerie (pour lequel les informations sur l'appartenance au groupe de patients ou de témoins sont données à l'ordinateur) les règles qui distinguent les IRM des patients de celles des sujets sains, en se fondant sur des méthodes mathématiques (par exemple, les algorithmes de machines à support de vecteur). L'ordinateur applique ensuite ces règles à de nouveaux jeux de données, pour discriminer automatiquement les patients et les sujets contrôlés du nouvel échantillon.

La pertinence de ces approches a déjà été démontrée dans la schizophrénie et l'autisme. Une technique de classification automatique a été utilisée pour prédire la transition vers la schizophrénie : l'étude des IRM en T1 de sujets à haut risque de schizophrénie permettait de prédire la transition vers la psychose 4 ans après, avec une précision de 82 p. 100 [20]. Des techniques semblables ont été appliquées à l'autisme et d'autres groupes développent des techniques de classification basées sur les données d'IRMf, sur l'étude des sillons corticaux ou encore les données de DTI. Des résultats très prometteurs ont été obtenus dans l'étude de la schizophrénie, mais des études de réplifications sur échantillons indépendants et des validations croisées avec d'autres diagnostics comme la dépression et la schizophrénie restent nécessaires.

De telles approches fondées sur la classification n'ont pas encore été étudiées dans le trouble bipolaire. Les études de neuro-imagerie suggèrent que les modifications neuro-anatomiques du trouble bipolaire sont plus subtiles que celles observées dans la schizophrénie et l'autisme, mais les techniques de classification automatique semblent malgré tout utilisables pour ce trouble. De telles approches pourraient rendre plus facile la distinction patient bipolaire/sujet sain, mais pourraient aussi faciliter la distinction entre les différents sous-types de trouble bipolaire et entre la dépression unipolaire et bipolaire. Des différences entre dépression unipolaire et bipolaires ont en effet déjà été observées en IRMf (par exemple [2]) et DTI, mais aussi entre patients bipolaires de type I et II en DTI. Enfin, les approches d'apprentissage machine pourraient aider à prédire l'évolution de la maladie ou la réponse au traitement (médicamenteux

ou psychothérapie), questions très pertinentes en recherche, mais aussi en pratique clinique.

Imagerie génétique du trouble bipolaire

Avec la montée en puissance de la génétique et des nouvelles techniques de neuro-imagerie, un nouveau champ de recherche appelé « imagerie génétique », a récemment émergé [15]. L'imagerie génétique évalue l'impact d'un variant allélique sur la structure et la fonction cérébrale. Elle est fondée sur l'hypothèse que la structure et la fonction du cerveau sont sous un contrôle génétique fort [15] et représentent un phénotype intermédiaire de la maladie. Dans le futur, de telles approches et les résultats qu'elles vont générer devraient faciliter la compréhension du rôle fonctionnel de certains variants alléliques à risque et l'identification de marqueurs traits ou de vulnérabilité des troubles mentaux. À titre d'illustration, le polymorphisme du promoteur du transporteur de la sérotonine (5-HTT) a été associé avec une susceptibilité accrue aux troubles de l'humeur après exposition chronique au stress. Les études d'imagerie cérébrale qui ont exploré l'impact de l'allèle *s* (variant court) ont démontré que porter cet allèle à risque augmentait la réactivité de l'amygdale aux stimuli émotionnels négatifs (*voir* [27] pour une méta-analyse de cet effet). Cette modulation de la réactivité amygdalienne par ce gène pourrait en partie expliquer la plus grande réactivité aux événements de vie négatifs des sujets porteurs de cet allèle à risque.

Des variants de *CACNA1C*, un gène codant un canal calcique voltage-dépendant, ont été associés au trouble bipolaire par plusieurs études d'association génome entier [12]. Pour illustrer notre propos sur l'impact de l'imagerie génétique, le rôle de la variation allélique du *CACNA1C* était totalement inconnu. Des études récentes ont alors montré que les sujets sains porteurs d'un allèle à risque de *CACNA1C* avaient une plus forte activation limbique (amygdale droite) en réponse à la récompense [45] et une plus forte activation hippocampique pendant une tâche de traitement émotionnel. Ces anomalies d'activation sont similaires à celles pouvant exister chez des patients bipolaires. La combinaison de l'imagerie et de la génétique a ainsi apporté des informations substantielles pour comprendre le rôle de *CACNA1C*, et d'autres exemples existent comme celui de la *neuregulin-1*, associée à des changements de microstructure de la substance blanche cérébrale.

L'impact des gènes de susceptibilité sur la structure et la fonction cérébrale peut aussi être évalué par l'étude des apparentés sains de patients bipolaires. De telles études sont difficiles à mener, du fait des contraintes de recrutement, mais elles génèrent de précieuses données. Elles rendent possible l'identification d'endophénotypes du trouble bipolaire, c'est-à-dire de phénotypes intermédiaires associés à un risque génétique pour le trouble bipolaire. Des études récentes ont montré que la prédisposition génétique au trouble bipolaire était associée à une diminution de la FA dans toute la substance blanche [24]. Les déficits de substance grise chez des apparentés sains de patients bipolaires semblent localisés dans les noyaux caudés [14] et des études rapportent aussi des augmentations de volume de substance grise dans l'insula gauche, le cervelet droit et le gyrus parahippocampique gauche [22]. Néanmoins, certaines études rapportent des résultats négatifs. En IRMf, pendant une tâche de traitement émotionnel facial, les apparentés sains de premier degré avaient une forte activation préfrontale corticale médiale et sous-corticale (putamen et amygdale), superposables à celles observées chez des patients bipolaires [38]. Toutes ces différences d'activation cérébrale représentent autant d'endophénotypes potentiels du trouble bipolaire.

CONCLUSION

Les études de neuro-imagerie du trouble bipolaire ont permis la formulation de modèles neurobiologiques fondés sur une connectivité anormale entre les régions préfrontales et sous-corticales. Cependant, plusieurs questions restent en suspens, en partie à cause des différences d'échantillonnage entre les études. Deux types de différences cliniques pourraient être un biais dans les études existantes : celles liées à des processus physiopathologiques potentiellement différents (par exemple, type I versus type II, l'existence ou non de cycles rapides) et celles associées à l'évolution de la maladie (les traitements pris, les co-morbidités psychiatriques, le nombre d'épisodes antérieurs). Les études transversales ne pourront pas résoudre ces questions. Nous ne savons pas encore aujourd'hui quelles anomalies sont des biomarqueurs réels de vulnérabilité, ni si ces biomarqueurs sont présents avant le début des troubles, après le début des troubles ou associés à l'évolution de la maladie. Il

n'existe à l'heure actuelle aucun biomarqueur individuel disponible en pratique clinique.

Sur la base des études discutées dans ce chapitre, et des avancées faites dans le domaine de la recherche en neuro-imagerie, nous pensons que l'inclusion d'un nombre plus important de patients (plus de 200), si possible en modélisant des études inter-sites, pourra apporter la puissance statistique suffisante pour prendre en compte les différents facteurs de confusion. Des études longitudinales pourront préciser l'influence des différents facteurs cliniques et des étapes de la maladie sur l'anatomie et la structure cérébrales. Mais ces études longitudinales pourront aussi aider à développer des biomarqueurs, utilisables au niveau du patient, pronostiques ou aidant à prédire l'éclosion de la maladie chez des sujets à risque et ainsi contribuer ainsi à un diagnostic plus précoce du trouble bipolaire. Cette évolution aurait un intérêt majeur pour aider les praticiens dans leur pratique quotidienne.

RÉFÉRENCES

- ALMEIDA JR, MECHELLI A, HASSEL S et al. Abnormally increased effective connectivity between parahippocampal gyrus and ventromedial prefrontal regions during emotion labeling in bipolar disorder. *Psychiatry Res*, 2009, *174* : 195-201.
- ALMEIDA JR, VERSACE A, MECHELLI A et al. Abnormal amygdala-prefrontal effective connectivity to happy faces differentiates bipolar from major depression. *Biol Psychiatry*, 2009, *66* : 451-459.
- ANAND A, LI Y, WANG Y, LOWE MJ, DZEMIDZIC M. Resting state corticolimbic connectivity abnormalities in unmedicated bipolar disorder and unipolar depression. *Psychiatry Res*, 2009, *171* : 189-198.
- ANDERSON AK. Affective influence the attentional dynamics supporting awareness. *J Exp Psychol Gen*, 2005, *134* : 258-281.
- BARNES A, ISOHANNI M, BARNETT JH et al. Neuregulin-1 genotype is associated with structural differences in the normal human brain. *Neuroimage*, 2012, *59* : 2057-2061.
- BROYD SJ, DEMANUELE C, DEBENER S et al. Default-mode brain dysfunction in mental disorders : a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, 2009, *33* : 279-296.
- CHANRAUD S, REYNAUD M, WESSA M et al. Diffusion tensor tractography in mesencephalic bundles : relation to mental flexibility in detoxified alcohol-dependent subjects. *Neuropsychopharmacology*, 2009, *34* : 1223-1232.
- CHEN CH, SUCKLING J, LENNOX BR, OOI C, BULLMORE ET. A quantitative meta-analysis of fMRI studies in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2011, *13* : 1-15.
- CHEPENIK LG, RAFFO M, HAMPSON M et al. Functional connectivity between ventral prefrontal cortex and amygdala at low frequency in the resting state in bipolar disorder. *Psychiatry Res*, 2010, *182* : 207-210.
- DAMOISEAUX JS, GREICIUS MD. Greater than the sum of its parts : a review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity. *Brain Struct Funct*, 2009, *213* : 525-533.
- ELLISON-WRIGHT I, BULLMORE E. Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia : a meta-analysis. *Schizophr Res*, 2010, *117* : 1-12.
- FERREIRA MA, O'DONOVAN MC, MENG YA et al. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet*, 2008, *40* : 1056-1058.
- HAJEK T, KOPECEK M, KOZENY J et al. Amygdala volumes in mood disorders--meta-analysis of magnetic resonance volumetry studies. *J Affect Disord*, 2009, *115* : 395-410.
- HAJEK T, GUNDE E, SLANEY C et al. Striatal volumes in affected and unaffected relatives of bipolar patients : high-risk study. *J Psychiatr Res*, 2009, *43* : 724-729.
- HARIRI AR, DRABANT EM, WEINBERGER DR. Imaging genetics : perspectives from studies of genetically driven variation in serotonin function and corticolimbic affective processing. *Biol Psychiatry*, 2006, *59* : 888-897.
- HASLER G, DREVETS WC, GOULD TD, GOTTESMAN II, MANJI HK. Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders. *Biol Psychiatry*, 2006, *60* : 93-105.
- HOUENOU J, FROMMBERGER J, CARDE S et al. Neuroimaging-based markers of bipolar disorder : evidence from two meta-analyses. *J Affect Disord*, 2011, *132* : 344-355.
- HOUENOU J, WESSA M, DOUAUD G et al. Increased white matter connectivity in euthymic bipolar patients : diffusion tensor tractography between the subgenual cingulate and the amygdalo-hippocampal complex. *Mol Psychiatry*, 2007, *12* : 1001-1010.
- KEMPTON MJ, GEDDES JR, ETTINGER U, WILLIAMS SC, GRASBY PM. Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2008, *65* : 1017-1032.
- KOUTSOULERIS N, MEISENZAHN EM, DAVATZIKOS C et al. Use of neuroanatomical pattern classification to identify subjects in at-risk mental states of psychosis and predict disease transition. *Arch Gen Psychiatry*, 2009, *66* : 700-712.
- KUPFERSCHMIDT DA, ZAKZANIS KK. Toward a functional neuroanatomical signature of bipolar disorder : quantitative evidence from the neuroimaging literature. *Psychiatry Res*, 2011, *193* : 71-79.
- LADOUCEUR CD, ALMEIDA JR, BIRMAHER B et al. Subcortical gray matter volume abnormalities in healthy bipolar offspring : potential neuroanatomical risk marker for bipolar disorder ? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2008, *47* : 532-539.
- LE BIHAN D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Rev Neurosci*, 2003, *4* : 469-480.
- MAHON K, BURDICK KE, SZESZKO PR. A role for white matter abnormalities in the pathophysiology of bipolar disorder. *Neurosci Biobehav Rev*, 2010, *34* : 533-554.

25. M'BAILARA K, DEMOTES-MAINARD J, SWENDSEN J et al. Emotional hyper-reactivity in normothymic bipolar patients. *Bipolar Disord*, 2009, *11* : 63-69.
26. MOORE GJ, BEBCHUK JM, WILDS IB, CHEN G, MANJI HK. Lithium-induced increase in human brain grey matter. *Lancet*, 2000, *356* : 1241-1242.
27. MUNAFÒ MR, BROWN SM, HARIRI AR. Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdala activation : a meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 2008, *63* : 852-857.
28. OCHSNER KN, GROSS JJ. The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci*, 2005, *9* : 242-249.
29. ONGÜR D, LUNDY M, GREENHOUSE I et al. Default mode network abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res*, 2010, *183* : 59-68.
30. PHILLIPS ML, LADOUCEUR CD, DREVETS WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation : implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 2008, *13* : 829, 833-857.
31. PHILLIPS ML, DREVETS WC, RAUCH SL, LANE R. Neurobiology of emotion perception II : Implications for major psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*, 2003, *54* : 515-528.
32. RAICHEL ME, MACLEOD AM, SNYDER AZ et al. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, *98* : 676-682.
33. ROGERS BP, MORGAN VL, NEWTON AT et al. Assessing functional connectivity in the human brain by fMRI. *Magn Reson Imaging*, 2007, *25* : 1347-1357.
34. SINGH I, ROSE N. Biomarkers in psychiatry. *Nature*, 2009, *460* : 202-207.
35. SMITH SM, JOHANSEN-BERG H, JENKINSON M et al. Acquisition and voxelwise analysis of multi-subject diffusion data with tract-based spatial statistics. *Nat Protoc*, 2007, *2* : 499-503.
36. STRAKOWSKI SM, DELBELLO MP, ADLER CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder : a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry*, 2005, *10* : 105-116.
37. SUI J, PEARLSON G, CAPRIHAN A et al. Discriminating schizophrenia and bipolar disorder by fusing fMRI and DTI in a multimodal CCA+ joint ICA model. *Neuroimage*, 2011, *57* : 839-855.
38. SURGULADZE SA, MARSHALL N, SCHULZE K et al. Exaggerated neural response to emotional faces in patients with bipolar disorder and their first-degree relatives. *Neuroimage*, 2010, *53* : 58-64.
39. TAYLOR JG, FRAGOPANAGOS NF. The interaction of attention and emotion. *Neural Netw*, 2005, *18* : 353-369.
40. USHER J, LEUCHT S, FALKAI P, SCHERK H. Correlation between amygdala volume and age in bipolar disorder - a systematic review and meta-analysis of structural MRI studies. *Psychiatry Res*, 2010, *182* : 1-8.
41. VEDERINE FE, WESSA M, LÉBOYER M, HOUENOU J. A meta-analysis of whole-brain diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, *35* : 1820-1826.
42. VERSACE A, THOMPSON WK, ZHOU D et al. Abnormal left and right amygdala-orbitofrontal cortical functional connectivity to emotional faces : state versus trait vulnerability markers of depression in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 2010, *67* : 422-431.
43. VITA A, DE PERI L, SACCHETTI E. Gray matter, white matter, brain, and intracranial volumes in first-episode bipolar disorder : a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Bipolar Disord*, 2009, *11* : 807-814.
44. WESSA M, LINKE J. Emotional processing in bipolar disorder : behavioural and neuroimaging findings. *Int Rev Psychiatry*, 2009, *21* : 357-367.
45. WESSA M, LINKE J, WITT SH et al. The CACNA1C risk variant for bipolar disorder influences limbic activity. *Mol Psychiatry*, 2010, *15* : 1126-1127.
46. WHITFIELD-GABRIELI S, THERMENOS HW, MILANOVIC S et al. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, *106* : 1279-1284.
47. WANG F, KALMAR JH, HE Y et al. Functional and structural connectivity between the perigenual anterior cingulate and amygdala in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 2009, *66* : 516-521.
48. WOMER FY, KALMAR JH, WANG F, BLUMBERG HP. A ventral prefrontal-amygdala neural system in bipolar disorder : a view from neuroimaging research. *Acta Neuropsychiatr*, 2009, *21* : 228-238.

TRAITEMENTS
PHARMACOLOGIQUES
ET DE STIMULATION

.....

MÉDICAMENTS

THYMORÉGULATEURS : DÉFINITION(S)

.....

H. Verdoux

Le terme « normalisateur thymique » a été proposé pour la première fois par M. Schou en 1963 [15], en référence aux propriétés préventives du lithium sur les récurrences maniaques et dépressives. Le concept contemporain de thymorégulation a émergé dans les années 1970, notamment sur la base des études confirmant l'effet du lithium sur la prévention des récidives [1, 2]. Ainsi la réponse à la question « qu'est-ce qu'un thymorégulateur ? » a-t-elle pendant longtemps été simple : « c'est le lithium » [9]. L'élargissement de la classe des thymorégulateurs aux molécules anticonvulsivantes n'a pas généré d'interrogations notables sur la définition de cette classe. Cette définition n'est devenue problématique que depuis que la limite entre la classe des neuroleptiques/antipsychotiques et la classe des thymorégulateurs « conventionnels » est remise en cause, suite aux obtentions d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des antipsychotiques de deuxième génération (AP2G) dans le traitement du trouble bipolaire.

QUELLE(S) DÉFINITION(S) ?

G. Goodwin et K. Jamison, dans la deuxième édition de leur ouvrage de référence sur la maladie maniaco-dépressive [7], rappellent que le terme thymorégulateur n'est pas défini par la Food and Drug Administration (FDA). La classe des thymorégulateurs n'existe pas non plus dans l'*Anatomical Therapeutic Classification* [18], le lithium étant listé dans la catégorie N05A « antipsychotiques », et les anticonvulsivants dans la catégorie N03A « anti-épileptiques ». Cette absence de définition « officielle » a pour conséquence une multiplication des définitions, chaque auteur proposant la sienne, sur la base

d'arguments plus ou moins consistants. Si les définitions proposées ont des points communs, elles sont aussi caractérisées par des différences importantes. La plus cruciale concerne le critère « prévention de nouveaux épisodes », qui n'est pas requis par toutes les définitions. Une autre différence notable concerne le critère « absence d'aggravation », explicitement spécifié dans les définitions les plus anciennes, mais qui n'est pas repris dans les définitions plus récentes.

Une première définition « pragmatique » est proposée en 1996 par G. Sach, mettant l'accent sur les propriétés préventives [13] : un thymorégulateur est un traitement qui prévient la survenue d'épisodes ultérieurs de manie ou de dépression, sans aggraver l'évolution quand il est prescrit dans les phases aiguës, de continuation ou de maintenance. Une définition plus large est préférée par C. Bowden en 1998 [4], selon qui un thymorégulateur est une molécule qui diminue la fréquence et l'intensité des épisodes maniaques, hypomaniaques, dépressifs ou mixtes, sans augmenter la fréquence et l'intensité d'aucun autre épisode. J. Calabrese et D. Rappaport [5] optent pour une définition dite « bimodale » : un médicament thymorégulateur doit avoir un effet curatif : 1) sur les épisodes maniaques ; 2) sur les épisodes dépressifs. Seul le lithium remplissait ces critères en 1999 (effet curatif sur les épisodes maniaques et dépressifs). La définition proposée par S. Ghaemi en 2001 [6], est dite « deux sur trois », un thymorégulateur devant répondre à au moins deux critères sur les trois suivants : 1) effet curatif sur les épisodes maniaques ; et/ou 2) effet curatif sur les épisodes dépressifs ; et/ou 3) effet préventif sur la manie et la dépression. Le lithium, la carbamazépine et le divalproate remplissaient ces critères en 2001.

Bauer et Mitchner [3] proposent une définition dénommée « deux fois deux » (*two-by-two*), selon

laquelle un médicament thymorégulateur doit remplir les quatre critères suivants, mis en évidence par deux essais contrôlés contre placebo :

- effet curatif sur les symptômes maniaques ;
- effet curatifs sur les symptômes dépressifs ;
- prévention des symptômes maniaques (incluant les symptômes mixtes et hypomaniaques) ;
- prévention des symptômes dépressifs.

Selon ces critères, seul le lithium peut être considéré comme un thymorégulateur. Même si des critères plus larges sont utilisés, incluant les essais contrôlés avec comparateur actif, le lithium est là encore la seule molécule à remplir les quatre critères. Aucune molécule ne remplit les quatre critères quand des critères plus stricts sont utilisés (essais contrôlés contre placebo avec des groupes parallèles, c'est-à-dire excluant les études où les patients sont comparés à eux-mêmes dans les phases avec et sans traitement).

D'autres auteurs n'opérationnalisent pas de critères, mais mettent l'accent sur le caractère crucial de l'efficacité préventive dans la définition d'un thymorégulateur [7, 11]. Selon G. Goodwin et K. Jamison [7], inclure des médicaments dans la catégorie des thymorégulateurs « simplement » sur la base de leur efficacité curative des épisodes maniaques ou dépressifs entraîne un tel élargissement du terme qu'il n'a plus aucun sens (*essentially meaningless*).

ANTIPSYCHOTIQUES ET THYMORÉGULATION

Un des enjeux, si ce n'est le seul, concernant la définition de la classe des thymorégulateurs, est de déterminer si les antipsychotiques se positionnent à l'intérieur ou à l'extérieur de cette classe. Dans les années 1990, lorsqu'ont été élaborées les premières recommandations internationales aux États-Unis, plus de 100 experts ont recommandé que les « thymorégulateurs » (en l'occurrence le lithium et les anticonvulsivants) soient utilisés en première intention à tous les stades du trouble bipolaire [8]. Les antipsychotiques étaient alors considérés comme des traitements adjuvants, leur utilisation à long terme étant déconseillée du fait des risques d'effets secondaires. L'arrivée des AP2G a progressivement fait basculer les antipsychotiques du niveau de molécules adjuvantes à celui de molécules « thymorégulatrices ». Comme le souligne D. Safer [14], « l'utilisation croissante du terme thymorégulateur a été encouragée par les laboratoires

pharmaceutiques qui ont agressivement commercialisé des médicaments antimaniaques comme stabilisateurs de l'humeur ». Ces stratégies promotionnelles visant notamment à élargir la population cible des antipsychotiques ont ainsi contribué à l'augmentation des prescriptions d'antipsychotiques, actuellement observée dans tous les pays industrialisés [10, 14, 16, 17].

Ce questionnement sur la place des antipsychotiques dans les traitements à visée thymorégulatrice est également sous-tendu par des enjeux nosographiques, en particulier la question récurrente de la frontière entre les deux catégories schizophrénie-trouble bipolaire dérivant du modèle kraepelinien. Cette frontière varie au fil des changements de la pharmacopée des psychotropes. La découverte des neuroleptiques a entraîné un élargissement du cadre diagnostique des schizophrénies, puis la découverte des effets régulateurs du lithium et la généralisation de l'usage de cette molécule ont ensuite favorisé l'extension du cadre diagnostique des troubles bipolaires. On peut noter que le regain d'intérêt pour un modèle prônant le retour à la « psychose unique » coïncide avec l'arrivée des antipsychotiques de deuxième génération.

CONCLUSION

En l'absence de définition consensuelle, certains auteurs plaident pour que la classe des thymorégulateurs soit de nouveau restreinte à une seule molécule, le lithium [8, 12]. Une autre proposition consiste à différencier les « vrais » thymorégulateurs (ou thymorégulateurs « conventionnels ») des « thymorégulateurs adjuvants » (antipsychotiques) [6]. De manière plus radicale, d'autres auteurs préconisent de renoncer à l'utilisation de ce terme du fait de l'absence de consensus concernant sa définition [14, 19], stratégie adoptée par certaines agences sanitaires et plusieurs groupes d'experts. L'abolition du terme a pour avantage incontestable d'éviter les extensions sémantiques qui se traduisent en termes pharmaco-épidémiologiques par une extension des prescriptions d'antipsychotiques. Elle ne règle toutefois pas la question de la dénomination des molécules existantes, et de l'information donnée aux patients sur ces molécules, puisque le concept de thymorégulateur et thymorégulation est largement utilisé dans tous les programmes d'éducation thérapeutique. Malgré sa définition imparfaite, et faute de terme plus adapté, le terme de thymorégulateur ne paraît donc pas près de disparaître de la terminologie psychopharmacologique.

RÉFÉRENCES

1. ANGST J, WEISS P, GROF P ET al. Lithium prophylaxis in recurrent affective disorder. *Br J Psychiatry*, 1970, *116* : 604-614.
2. BAASTRUP P, SCHOU M. Lithium as a prophylactic agent : its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 1967, *16* : 162-172.
3. BAUER MS, MITCHNER L. What is a "mood stabilizer" ? An evidence-based response. *Am J Psychiatry*, 2004, *161* : 3-18.
4. BOWDEN CL. New concepts in mood stabilization : evidence for the effectiveness of valproate and lamotrigine. *Neuropsychopharmacology*, 1998, *19* : 194-199.
5. CALABRESE J, RAPPAPORT D. Mood stabilizers and the evolution of maintenance study designs in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*, 1999, *60* : 5-13.
6. GHAEMI SN. On defining 'mood stabilizer'. *Bipolar Disord*, 2001, *3* : 154-158.
7. GOODWIN F, JAMISON K. Manic-depressive illness, 2nd ed. Oxford, Oxford University Press, 2007, 1 262 pages.
8. GOODWIN GM, MALHI GS. What is a mood stabilizer ? *Psychol Med*, 2007, *37* : 609-614.
9. HARRIS M, CHANDRAN S, CHAKRABORTY N, HEALY D. Mood-stabilizers : the archeology of the concept. *Bipolar Disord*, 2003, *5* : 446-452.
10. HEALY D. The latest mania : selling bipolar disorder. *PLoS Medicine*, 2006, *3* : 441-444.
11. MALHI G, MITCHELL P, BERK M, GODDWIN G. Mood stabilizers : a labile label. *Acta Psychiatr Scand*, 2005, *111* : 5-6.
12. MALHI GS, ADAMS D, BERK M. Is lithium in a class of its own ? A brief profile of its clinical use. *Aust NZ J Psychiatry*, 2009, *43* : 1096-1104.
13. SACHS G. Bipolar mood disorder : Practical strategies for acute and maintenance phase treatment. *J Clin Psychopharmacology*, 1996, *16 (Suppl. 1)* : 32S-47S.
14. SAFER DJ. Mood swing and mood stabilizer : how specific are these terms ? *Bipolar Disord*, 2010, *12* : 685-690.
15. SCHOU M. Normothymotics, "mood-normalizers" : are lithium and imipramine drugs specific for affective disorders ? *Br J Psychiatry*, 1963, *109* : 803-809.
16. VERDOUX H, TOURNIER M. Trends in costs of antipsychotics in France. *Eur Psychiatry*, 2009, *24* : 214-215.
17. VERDOUX H, TOURNIER M, BEGAUD B. Antipsychotic prescribing trends : a review of pharmaco-epidemiological studies. *Acta Psychiatr Scand*, 2010, *121* : 4-10.
18. WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY. About the ATC/DDD system. Oslo, Norwegian Institute of Public Health, 2007.
19. YOUNG L. What exactly is a mood stabilizer ? *J Psychiatry Neurosci*, 2004, *29* : 87-88.

PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE DES MÉDICAMENTS THYMORÉGULATEURS

.....

H. Verdoux

Les études pharmaco-épidémiologiques ont pour objectif d'étudier l'usage et l'impact des médicaments en conditions réelles de prescription [2, 25]. Elles sont particulièrement utiles concernant les psychotropes du fait de la prévalence très élevée d'exposition à ces médicaments dans les pays développés [16, 23]. De nombreuses études ont ainsi été consacrées aux classes thérapeutiques les plus fréquemment utilisées en population générale, telles que les anxiolytiques et les antidépresseurs. Depuis la mise sur le marché de nouvelles molécules antipsychotiques et l'élargissement de leurs indications, un nombre croissant d'études pharmaco-épidémiologiques sont également consacrées à cette classe [25]. En revanche, les études pharmaco-épidémiologiques portant sur la classe des thymorégulateurs sont à ce jour relativement rares. La définition de thymorégulateur utilisée dans ce chapitre inclura exclusivement les thymorégulateurs « historiques » ou « conventionnels », c'est-à-dire les sels de lithium et les anticonvulsivants.

ÉTUDES D'UTILISATION DES THYMORÉGULATEURS

Population générale adulte

Nous analyserons ici les rares études publiées depuis 2000 ayant évalué l'usage des thymorégulateurs avec une méthode d'échantillonnage permettant de sélectionner des personnes représentatives de la population générale. Ce critère exclut donc les études conduites sur des populations cliniques, c'est-à-dire des personnes sélectionnées sur la base d'une prise en charge dans une structure psychiatrique.

Une étude conduite sur les prescriptions de lithium en 2005-2006 dans trois pays scandinaves à partir des bases nationales de prescription montre que le critère « au moins une prescription remboursée de lithium sur l'année » est rempli par 0,17 p. 100 de la population âgée de 18 ans et plus au Danemark, 0,21 p. 100 en Norvège et 0,25 p. 100 en Suède [5]. Si l'on prend en compte la prévalence des troubles pour lesquels ces traitements sont indiqués, les données d'utilisation des thymorégulateurs montrent que la proportion de personnes traitées par ces médicaments est très faible dans la population générale adulte.

Deux études documentant l'usage des thymorégulateurs dans la population française obtiennent des résultats comparables. L'étude ESEMeD (*European study of the epidemiology of mental disorders*) est une étude transversale conduite en population générale dans six pays européens (Allemagne, Belgique, Espagne, France, Italie, Pays-Bas) entre 2001-2003, chez 21 425 personnes de 18 ans et plus [1, 9]. Les données sur la consommation de psychotropes au cours des 12 derniers mois ont été recueillies lors d'un entretien au domicile des sujets. La fréquence d'utilisation des psychotropes dans les 12 derniers mois était quasiment 2 fois supérieure en France (18,6 p. 100) par rapport à la moyenne des six pays européens (10,2 p. 100). En revanche, la fréquence d'utilisation des thymorégulateurs était comparable (et faible) en France et dans la moyenne des six pays européens (0,4 p. 100 et 0,2 p. 100).

L'enquête « santé mentale en population générale » (SMPG) a été réalisée par le centre collaborateur de l'Organisation mondiale de la santé pour la recherche et la formation en santé mentale (Lille) et la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) [3]. Elle avait pour objectifs d'évaluer

la prévalence des troubles psychiatriques et les représentations liées à ces troubles. L'enquête a porté sur 39 617 personnes de 18 ans et plus recrutées entre 1999 et 2003 dans des lieux publics dans 47 sites de France métropolitaine et départements d'outre-mer. Le questionnaire incluait des questions sur les modes d'aides et de soins, dont la question : « Avez-vous déjà pris des médicaments pour les nerfs, pour la tête ? » Plus d'un tiers (36,3 p. 100) des personnes avec une réponse documentée à la question rapportaient avoir déjà fait usage au cours de leur vie d'un tel traitement, quelle que soit sa durée [11]. Les médicaments cités ont été catégorisés en thymorégulateurs, neuroleptiques, antidépresseurs, anxiolytiques, hypnotiques, remèdes traditionnels, homéopathie et autres. Seules 161 personnes (0,4 p. 100) rapportaient avoir fait usage de thymorégulateurs.

Enfants et adolescents

On dispose là encore de peu d'informations issues d'études en population générale sur l'utilisation des thymorégulateurs chez les enfants et adolescents. Une étude conduite sur la base nationale de données de prescription norvégienne chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans met en évidence une fréquence d'usage très faible des thymorégulateurs (lithium, valproate, lamotrigine), seuls 0,03 p. 100 à 0,04 p. 100 des enfants/adolescents ayant au moins une prescription d'un de ces médicaments par an [4]. Les thymorégulateurs étaient exceptionnellement prescrits avant l'âge de 14 ans. Les usagers avaient très fréquemment d'autres prescriptions de psychotropes. Par exemple, parmi les usagers de lithium, 42 p. 100 avaient une prescription d'antidépresseur, 25 p. 100 de psychostimulant, 21 p. 100 d'antipsychotique de première génération et 51 p. 100 d'antipsychotique de deuxième génération. Ces proportions étaient un peu inférieures pour les usagers d'anticonvulsivants.

M. Olfson et al. ont utilisé les données de prescription 2003-2006 d'une assurance privée nord-américaine couvrant 27 millions de personnes [20]. L'objectif était d'identifier les traitements reçus par des enfants et adolescents âgés de moins de 17 ans dans l'année précédant et suivant le diagnostic de trouble bipolaire. La classe des thymorégulateurs incluait le lithium et les anticonvulsivants. Un quart (26 p. 100) des enfants et adolescents avec un diagnostic de trouble bipolaire confirmé (posé lors d'au moins cinq consultations, n = 1 236), avaient eu une prescription de thymorégulateur dans l'année précédant le diagnostic, et 42 p. 100 supplémentaires

avaient eu une prescription dans l'année suivant le diagnostic. Les proportions étaient comparables pour les antipsychotiques (22 p. 100 dans l'année précédente, et 34 p. 100 dans l'année suivante).

Une autre étude conduite par ce même groupe de recherche repose sur les données de la *national ambulatory medical care survey* 1999-2003, une enquête annuelle sur un échantillon représentatif de médecins libéraux [19]. La proportion de visites avec une prescription de thymorégulateur était comparable chez les patients avec un diagnostic de trouble bipolaire âgés de 19 ans et moins (60 p. 100) et chez les patients adultes (64 p. 100). Le lithium était plus fréquemment prescrit chez les adultes (23 p. 100 des visites) que chez les enfants et adolescents (12 p. 100), et les anticonvulsivants discrètement plus chez les jeunes que chez les adultes (49 versus 43,5 p. 100). La prescription d'antipsychotiques était élevée dans les deux groupes (48 versus 34 p. 100), ainsi que celle des antidépresseurs (34 versus 46,5 p. 100). L'écart le plus spectaculaire concerne les psychostimulants, prescrits dans 36 p. 100 des visites des enfants/adolescents versus 5 p. 100 des adultes. Un autre résultat notable est la fréquence élevée des co-prescriptions aussi bien chez les adultes (61 p. 100) que chez les enfants et adolescents (63 p. 100), les plus fréquentes étant l'association thymorégulateur-antidépresseur chez les adultes et thymorégulateur-antipsychotique chez les enfants et adolescents.

Personnes âgées

Nous avons identifié une seule étude, conduite à partir de la base de donnée de l'assurance maladie de l'Ontario sur les personnes de 65 ans et plus débutant un traitement par lithium ou acide valproïque entre 1993 et 2001 [22]. Les prescriptions d'acide valproïque augmentent au cours de la période, tandis que celles de lithium décroissent, avec des résultats comparables quand les personnes avec un diagnostic de démence sont exclus. Les auteurs soulignent que ces modifications de pratique ne reposent pas sur des données évaluant le risque/bénéfice d'une molécule par rapport à l'autre dans cette population spécifique.

Modalités d'utilisation en médecine générale

Les informations sur la prise en charge des personnes souffrant de troubles bipolaires en médecine générale sont également éparées, tout au moins

comparativement à l'abondante littérature consacrée à la dépression. Une étude publiée récemment dans le *JAMA*, a été menée auprès de plus de 1 000 patients suivis en médecine générale dans la cité de New York [6]. Les diagnostics de probable trouble bipolaire ont été posés à partir des scores au *mood disorder questionnaire* (MDQ). Dans cette population sélectionnée sur l'accès au soin (par rapport aux études en population générale), on retrouve une fréquence proche de 10 p. 100 de personnes ayant un score élevé au MDQ. Près de la moitié (44 p. 100) de ces personnes rapportaient la prise d'un traitement psychotrope le mois précédent, mais seules 6,5 p. 100 d'entre elles avaient pris du lithium ou un anticonvulsivant. Ces résultats sont, là encore, à interpréter avec prudence car l'usage du MDQ peut entraîner une inflation du diagnostic de trouble bipolaire, mais le taux d'usage des thymorégulateurs reste néanmoins très faible.

ADÉQUATION DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT THYMORÉGULATEUR

En corolaire des études montrant un taux d'utilisation très faible, le résultat le plus notable des études portant sur l'utilisation des thymorégulateurs concerne l'inadéquation entre diagnostic de trouble bipolaire et traitement. Ainsi une étude conduite en 2002 sur un échantillon de 36 000 personnes représentatives de la population générale canadienne âgée de plus de 15 ans montre-t-elle que 45 p. 100 des personnes ayant un diagnostic de trouble bipolaire (posé par un entretien diagnostique structuré) n'ont jamais eu de prise en charge médicale de ce trouble [21]. Deux tiers des personnes ayant ce trouble n'avaient pris aucun traitement à visée thymique (thymorégulateur ou antidépresseur) au cours de l'année précédant l'évaluation. Les médicaments inclus dans la classe des thymorégulateurs n'étaient pas définis, la seule information étant que les antipsychotiques n'étaient pas inclus dans cette classe. Les autres personnes avaient été le plus souvent traitées par antidépresseur seul (22 p. 100) ou antidépresseur associé à un thymorégulateur (8 p. 100). Seulement 4 p. 100 d'entre elles avaient été traitées par thymorégulateur sans antidépresseur.

Des résultats comparables ont été obtenus dans d'autres pays. Par exemple, une étude conduite aux États-Unis en 2001 auprès de 127 000 personnes représentatives de la population générale a exploré par enquête postale les traitements utilisés par les

personnes avec un probable diagnostic de trouble bipolaire, identifiées d'après leurs résultats à l'autoquestionnaire MDQ [8]. Dans l'année précédant l'enquête, 61 p. 100 des personnes ont pris au moins un traitement psychotrope, qui était le plus souvent un antidépresseur (52 p. 100) et dans seulement 20 p. 100 des cas un thymorégulateur. Même si cette classe n'est là non plus pas définie, on peut supposer qu'elle exclut les antipsychotiques dont la fréquence d'utilisation (9 p. 100) est donnée par ailleurs. La proportion d'utilisateurs de thymorégulateurs est double chez les personnes ayant consulté un psychiatre (41 p. 100), celles des antidépresseurs (66 p. 100) et des antipsychotiques (16 p. 100) augmentent également dans ce groupe.

Une étude menée à partir des données collectées dans la *national comorbidity survey replication* sur un échantillon représentatif de la population des États-Unis avait pour objectif d'explorer l'adéquation entre pathologie psychiatrique et prise en charge [26]. Les résultats concernant les patients souffrant de trouble bipolaire I ou II montrent que seuls 49 p. 100 d'entre eux avaient eu une prise en charge médicale de leur trouble au cours des douze derniers mois. Cette prise en charge était faite par un spécialiste de santé mentale uniquement pour 33 p. 100 d'entre eux.

L'inadéquation entre diagnostic et traitement peut être mise en évidence pour toutes les classes de psychotropes. Les études pharmaco-épidémiologiques montrent ainsi une fréquence élevée de prescriptions hors indication pour les anxiolytiques, les antipsychotiques et les antidépresseurs, avec en miroir au moins pour cette dernière classe, une proportion également importante de personnes souffrant de dépression ne bénéficiant pas de ces traitements [11, 12]. La spécificité de la classe des thymorégulateurs est que l'inadéquation s'observe quasi exclusivement dans le sens d'une absence de prescription en cas de pathologie avérée. Même si une tendance actuelle au sur-diagnostic de trouble bipolaire est mise en exergue par quelques études [13, 27], ce phénomène reste probablement très minoritaire par rapport à la proportion très importante de personnes souffrant de ce trouble et ne bénéficiant pas d'un traitement thymorégulateur.

ÉVOLUTION DES MODALITÉS DE PRESCRIPTION

Plusieurs études conduites notamment aux États-Unis mettent en évidence une augmentation des

prescriptions d'antipsychotiques et une diminution des prescriptions de thymorégulateurs « conventionnels » chez les personnes avec un diagnostic de trouble bipolaire. Par exemple, chez les personnes souffrant de trouble bipolaire bénéficiant de l'assurance Medicaid de San Diego (n = 1 473) [7], la proportion des prescriptions de thymorégulateur sans antipsychotique a diminué entre 2001 et 2004 de 25 à 20 p. 100, tandis que celle des prescriptions d'antipsychotique sans thymorégulateur passait de 32 à 36 p. 100. La co-prescription thymorégulateur-antipsychotique était stable à 43-44 p. 100. Notons que le moindre recours aux thymorégulateurs concernait les anticonvulsivants, mais pas le lithium. Là encore, deux tiers des patients avaient au moins une prescription d'antidépresseur, proportion stable au cours du temps.

Nous avons mené une étude pharmaco-épidémiologique afin d'explorer si l'obtention d'autorisations de mise sur le marché (AMM) pour le trouble bipolaire a eu un impact sur les pratiques de prescription des antipsychotiques [24]. Il s'agissait de déterminer si antipsychotiques et thymorégulateurs « historiques » ou « conventionnels » (lithium et anticonvulsivants) étaient prescrits de manière équivalente. Cette étude a été conduite à partir de la base de données nationale 2004-2006 du Régime social des travailleurs indépendants (RSI) qui assurait 4 millions de bénéficiaires en 2006 (6,3 p. 100 de la population française). Nous avons évalué la fréquence de substitution ou addition d'un traitement antipsychotique chez des personnes qui étaient initialement traitées par thymorégulateurs « conventionnels » sans antipsychotique associé. Parmi ces personnes, 18 p. 100 ont eu une nouvelle prescription d'antipsychotique au cours du suivi. Le cas de figure le plus fréquent (41 p. 100 des cas) était l'addition d'un antipsychotique de deuxième génération au traitement thymorégulateur « conventionnel » en cours. La substitution d'un traitement thymorégulateur par un traitement antipsychotique était 2 fois moins fréquente. On retrouvait exactement le même profil de prescription pour les antipsychotiques de première génération. Dans la plupart des cas, les antipsychotiques étaient prescrits en association pour des durées brèves de quelques semaines, et le patient reprenait ensuite son traitement initial par thymorégulateur « conventionnel » sans antipsychotique. Cette étude suggère donc que, en conditions naturelles, les prescripteurs utilisent les antipsychotiques comme traitement adjuvant pour le traitement curatif d'épisodes thymiques insuffisamment contrôlés par les thymorégulateurs. Cette étude menée sur la période 2004-2006 nécessite cependant d'être

répétée. Il est plausible que les pratiques de prescription se modifient au fur et à mesure de l'obtention d'AMM dans le traitement des troubles bipolaires par d'autres antipsychotiques et de la tendance à la « banalisation » de ces prescriptions d'antipsychotiques chez les patients souffrant de troubles bipolaires [25].

ÉTUDES D'IMPACT

On dispose également de peu de données concernant l'évaluation du bénéfice/risque de ces traitements en conditions réelles de prescription. Dans ce champs de recherches, qu'il serait hors de propos de détailler ici, nous citerons pour mémoire les études récentes mettant en exergue le risque tératogène lié à l'exposition intra-utérine aux anticonvulsivants [14, 18], alors que le risque tératogène lié au lithium n'est pas confirmé dans une méta-analyse récente [17]. Les alertes sur le risque suicidaire lié aux anticonvulsivants n'ont pas été étayées par les études conduites spécifiquement chez les personnes souffrant de trouble bipolaire, qui ne mettent pas en évidence d'augmentation de risque suicidaire dans cette population [10]. Par ailleurs, l'effet préventif du lithium sur le risque suicidaire est de plus en plus documenté, y compris par des études écologiques montrant une diminution du risque de suicide dans les régions où les concentrations de lithium sont élevées [15].

CONCLUSION

Malgré leur rareté, les études pharmaco-épidémiologiques sur les thymorégulateurs fournissent des résultats convergents, montrant que la population effectivement traitée est très inférieure à la population cible potentielle. Ces résultats sont à mettre en perspective, d'une part avec les études de morbidité mettant en exergue la prévalence élevée du trouble bipolaire en population générale, et d'autre part, avec les études pharmaco-épidémiologiques montrant une augmentation nette des prescriptions d'antipsychotiques dans cette population, en particulier chez les enfants et adolescents [25]. Les revues d'études pharmaco-épidémiologiques sur les médicaments psychotropes se concluent généralement sur une mise en garde concernant les risques liés à la sur-prescription de ces médicaments et à l'élargissement de leurs indications. Celle-ci, consacrée au lithium et aux

anticonvulsivants, fera donc exception à la règle, en préconisant un recours plus élargi à ces médicaments, qui sont notablement sous-utilisés, soit parce que les patients qui pourraient en bénéficier n'ont pas accès aux soins, soit parce qu'ils sont traités par des médicaments d'une autre classe (antidépresseur ou anti-psychotique), dont l'efficacité reste à démontrer dans l'indication régulation de l'humeur.

RÉFÉRENCES

- ALONSO J, ANGERMEYER MC, BERNERT S et al. Psychotropic drug utilization in Europe : results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMED) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 2004, *420* : 55-64.
- BÉGAUD B. *Dictionary of pharmacoepidemiology*. Chichester, John Wiley, 2000.
- BELLAMY V, ROELANDT J, CARIA A. Troubles mentaux et représentations de la santé mentale : premiers résultats de l'enquête santé mentale en population générale. Paris, Direction de la recherche de l'évaluation et des statistiques études et résultats, 2004, *347*.
- BRAMNESS JG, GROHOLT B, ENGELAND A, FURU K. The use of lithium, valproate or lamotrigine for psychiatric conditions in children and adolescents in Norway 2004-2007 : a prescription database study. *J Affect Disord*, 2009, *117* : 208-211.
- BRAMNESS JG, WEITTOFT GR, HALLAS J. Use of lithium in the adult populations of Denmark, Norway and Sweden. *J Affect Disord*, 2009, *118* : 224-228.
- DAS AK, OLFSO M, GAMEROFF MJ et al. Screening for bipolar disorder in a primary care practice. *JAMA*, 2005, *293* : 956-963.
- DEPP C, OJEDA VD, MASTIN W et al. Trends in use of antipsychotics and mood stabilizers among Medicaid beneficiaries with bipolar disorder, 2001-2004. *Psychiatr Serv*, 2008, *59* : 1169-1174.
- FRYE MA, CALABRESE JR, REED ML et al. Use of health care services among persons who screen positive for bipolar disorder. *Psychiatr Serv*, 2005, *56* : 1529-1533.
- GASQUET I, NEGRE-PAGES L, FOURRIER A et al. [Psychotropic drug use and mental psychiatric disorders in France; results of the general population ESEMED/MHEDEA 2000 epidemiological study.] *Encéphale*, 2005, *31* : 195-206.
- GIBBONS RD, HUR K, BROWN CH, MANN JJ. Relationship between antiepileptic drugs and suicide attempts in patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2009, *66* : 1354-1360.
- GROLLEAU A, COUGNARD A, BEGAUD B, VERDOUX H. [Psychotropic drug use and correspondence with psychiatric diagnoses in the mental health in the general population survey.] *Encéphale*, 2008, *34* : 352-359.
- GROLLEAU A, COUGNARD A, BEGAUD B, VERDOUX H. Congruence between diagnosis of recurrent major depressive disorder and psychotropic treatment in the general population. *Acta Psychiatr Scand*, 2008, *117* : 20-27.
- HEALY D. The latest mania : selling bipolar disorder. *PLoS Medicine*, 2006, *3* : 441-444.
- JENTINK J, DOLK H, LOANE MA et al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations : systematic review and case-control study. *Br Méd J*, 2010, *341* : c6581.
- KAPUSTA ND, MOSSAHEB N, ETZERSDORFER E et al. Lithium in drinking water and suicide mortality. *Br J Psychiatry*, 2011, *198* : 346-350.
- KESSLER RC, DEMLER O, FRANK RG et al. Prevalence and treatment of mental disorders, 1990 to 2003. *N Engl J Med*, 2005, *352* : 2515-2523.
- McKNIGHT RF, ADIDA M, BUDGE K et al. Lithium toxicity profile : a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2012, *379* : 721-728.
- MEADOR KJ, BAKER GA, BROWNING N et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med*, 2009, *360* : 1597-1605.
- MORENO C, LAJE G, BLANCO C et al. National trends in the outpatient diagnosis and treatment of bipolar disorder in youth. *Arch Gen Psychiatry*, 2007, *64* : 1032-1039.
- OLFSO M, CRYSTAL S, GERHARD T et al. Mental health treatment received by youths in the year before and after a new diagnosis of bipolar disorder. *Psychiatr Serv*, 2009, *60* : 1098-1106.
- SCHAFFER A, CAIRNEY J, CHEUNG A et al. Community survey of bipolar disorder in Canada : lifetime prevalence and illness characteristics. *Can J Psychiatry*, 2006, *51* : 9-16.
- SHULMAN KI, ROCHON P, SYKORA K et al. Changing prescription patterns for lithium and valproic acid in old age : shifting practice without evidence. *Br Med J*, 2003, *326* : 960-961.
- VERDOUX H, BÉGAUD B. *Le bon usage des médicaments psychotropes*. Paris, Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé, 2006.
- VERDOUX H, COUGNARD A, AULELEY GR et al. Antipsychotic use patterns in persons initially treated with mood stabilizers : a naturalistic study. *Pharmacopsychiatry*, 2010, *43* : 17-23.
- VERDOUX H, TOURNIER M, BEGAUD B. Antipsychotic prescribing trends : a review of pharmaco-epidemiological studies. *Acta Psychiatr Scand*, 2010, *121* : 4-10.
- WANG PS, LANE M, OLFSO M et al. Twelve-month use of mental health services in the United States : results from the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 2005, *62* : 629-640.
- ZIMMERMAN M, RUGGERO CJ, CHELMINSKI I, YOUNG D. Is bipolar disorder overdiagnosed ? *J Clin Psychiatry*, 2008, *69* : 935-940.

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES FONDÉES SUR LES PREUVES : AVIS CRITIQUE DE L'ÉVIDENCE-BASED MEDICINE

.....

L. Samalin et P.-M. Llorca

La notion d'*evidence-based medicine* (EBM) a été développée en Amérique du Nord en 1992 dans la mouvance de l'équipe de D. Sackett. Elle repose sur les assertions que l'expertise clinique individuelle n'est plus suffisante pour répondre à toutes les questions posées par la pratique médicale et qu'il faut développer une approche permettant de répondre à l'accroissement constant des données publiées dans la littérature.

Elle peut se définir comme « l'utilisation consciencieuse, explicite et judicieuse des meilleures données disponibles pour la prise de décisions concernant les soins à prodiguer à chaque patient, une pratique d'intégration de chaque expertise clinique aux meilleures données cliniques externes issues de recherches systématiques » [13].

Elle repose sur l'identification et l'emploi des meilleures données disponibles alliés à l'expérience clinique du praticien et aux valeurs individuelles et préférences du patient.

La mise en pratique comprend différentes étapes :

- étape 1 : transformer les besoins d'information (sur la prévention, le diagnostic, le pronostic, le traitement, l'étiologie...) en une question clinique claire et précise à laquelle on peut répondre ;
- étape 2 : rechercher les meilleurs articles scientifiques disponibles pour répondre à cette question ;
- étape 3 : évaluer ces travaux de manière critique (fiabilité) et leur intérêt (applicabilité) et en extraire les preuves qui permettront de « grader » (classer) la décision clinique ;
- étape 4 : associer cette évaluation critique avec l'expertise clinique du praticien et les caractéristiques individuelles du patient pour en déduire la conduite à tenir pour un patient donné.

Chaque praticien peut incorporer les données disponibles dans sa pratique de trois façons différentes :

- selon le mode de l'« acteur », où les différentes étapes évoquées précédemment sont exécutées ;
- selon le mode de l'« usager », où les recherches sont restreintes aux données publiées qui ont déjà été évaluées par d'autres (comme les revues de littérature, les méta-analyses ou les recommandations professionnelles) (donc en sautant l'étape 3) ;
- selon le mode du « copiste », où le praticien se conforme aux préconisations de leaders d'opinions (abandonnant les étapes 2 et 3).

Quel que soit le mode choisi, le praticien doit toujours réaliser l'étape 4, c'est-à-dire associer les preuves avec les caractéristiques individuelles du patient [14].

OBJECTIFS ET MÉTHODE D'ÉLABORATION D'UNE RECOMMANDATION PROFESSIONNELLE

Définition et objectifs

Les recommandations professionnelles sont définies dans le domaine de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données [6]. Elles s'inscrivent dans un objectif d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins.

Elles visent à :

- aider la prise de décision dans le choix des soins en informant les professionnels de santé de l'état des connaissances ou des pratiques à propos d'une stratégie médicale à visée diagnostique, thérapeutique et préventive ;

- faciliter l'intégration de connaissances nouvelles dans la pratique courante ;
- harmoniser les pratiques ;
- réduire les traitements et actes inutiles ou à risque.

L'élaboration de ces préconisations est toujours issue de synthèses rigoureuses de l'état des données de la littérature scientifique à un temps donné et de leur application à des situations cliniques spécifiques. Il s'agit donc d'une démarche utilisant la logique de la médecine basée sur les preuves.

Méthodologie d'élaboration d'une recommandation professionnelle fondée sur les preuves

Les *evidence-based guidelines* ou recommandations professionnelles fondées sur les preuves correspondent aux recommandations professionnelles élaborées selon

la méthodologie « recommandations pour la pratique clinique » mise à jour récemment par la Haute Autorité de santé (HAS) [6].

Selon l'HAS, l'objectif de cette méthodologie est de rédiger un petit nombre de recommandations concises, « gradées » (en accord avec les niveaux de preuve identifiés ou en l'absence de preuves scientifiques, résultant d'un accord d'experts), non ambiguës et répondant aux questions posées.

En pratique, un groupe de travail rédige des recommandations au terme d'une analyse critique des données disponibles sélectionnées et classées selon leur niveau de preuve.

La qualité des données scientifiques est hiérarchisée en tenant compte des caractéristiques méthodologiques des études réalisées dans le cadre du traitement, de l'étiologie, du pronostic et du diagnostic (Tableau 52-I). La gradation obtenue est utilisée pour qualifier le niveau de preuves. Les recommandations d'une stratégie dite de première ligne sont fondées sur un niveau de preuve élevé (études randomisées contrôlées) et celles dites de deuxième ou troisième ligne sur un niveau de preuve moindre (étude non contrôlée ou non randomisée, voire avis d'experts). Dans un deuxième temps, un groupe de lecture donne un avis formalisé sur le fond et la forme

TABLEAU 52-I. – Gradation des recommandations selon la Haute Autorité de santé [6].

<i>Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature</i>	<i>Grade des recommandations</i>
Niveau 1	A
- essais comparatifs randomisés de forte puissance	Preuve scientifique établie
- méta-analyse d'essais comparatifs randomisés	
- analyse de décision fondée sur des études bien menées	
Niveau 2	B
- essais comparatifs randomisés de faible puissance	Présomption scientifique
- études comparatives non randomisées bien menées	
- études de cohorte	
Niveau 3	C
- étude cas-témoin	Faible niveau de preuve scientifique
Niveau 4	
- études comparatives comportant des biais importants	
- études rétrospectives	
- séries de cas	
- études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	

de la recommandation, en particulier sur son applicabilité et son acceptabilité.

Les facteurs de variation entre les recommandations sont multiples, on peut citer la date de parution, les modalités d'élaboration (gradation du niveau de preuve différente par exemple), la facilité d'utilisation, les objectifs et le public cible [16].

Il est évident qu'une recommandation professionnelle récente intégrera des données scientifiques qui n'étaient pas disponibles lors de l'élaboration de recommandations plus anciennes. On peut citer l'exemple de l'aripiprazole, préconisé en thérapeutique de première ligne dans le traitement de la manie dans les recommandations professionnelles publiées après 2009, suite à plusieurs publications d'études contrôlées randomisées ayant démontré son efficacité dans l'épisode maniaque [2, 4, 11, 18].

Les modalités d'élaboration ne sont pas les mêmes selon les recommandations professionnelles avec une gradation du niveau de preuve qui peut être différente. Par exemple, la prise en compte des études négatives dans la recommandation de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) sur le traitement de la dépression bipolaire positionne le lithium à un niveau de preuve D (sur 6 niveaux allant de A à F) [5] suite à la publication de l'étude d'A. Young et al. [19] qui ne retrouvait pas de différence significative entre le lithium en monothérapie et le placebo dans une population de patients présentant un épisode dépressif bipolaire. À l'inverse, la recommandation de la Canadian Network for Mood and Anxiety treatment (CANMAT) qui ne tient pas compte des études négatives positionne le lithium à un niveau de preuve 1 (sur quatre niveaux de 1 à 4) [18]. Ces deux recommandations, ayant des dates de parution très proches (2009 et 2010) vont être différentes puisque la CANMAT préconise le lithium dans les stratégies de première ligne et non la WFSBP.

Ainsi, même en utilisant l'EBM selon mode de l'utilisateur, est-il nécessaire de connaître la méthodologie d'élaboration et le but recherché par les auteurs.

MISE EN PERSPECTIVE DES RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES FONDÉES SUR LES PREUVES

À partir d'exemples de situations cliniques rencontrées en pratique clinique, nous allons mettre en

perspective les différentes recommandations professionnelles internationales afin de souligner et de comprendre les limites d'approches uniquement fondées sur les preuves.

Choix de la stratégie thérapeutique initiale lors d'un épisode maniaque

Les différentes recommandations professionnelles proposent de façon consensuelle les mêmes molécules en première ligne dans la prise en charge d'un épisode maniaque [2, 4, 11, 12, 18]. Nous retrouvons le lithium, le valproate et les antipsychotiques de deuxième génération (AP2G) – olanzapine, rispéridone, aripiprazole et quétiapine.

Plusieurs études contrôlées randomisées (niveau de preuve élevé) ont démontré une efficacité supérieure des associations lithium ou valproate avec un AP2G par rapport aux monothérapies par lithium ou valproate. La prise en compte de ces publications devrait par conséquent inclure ces associations (lithium ou valproate + AP2G) dans les stratégies thérapeutiques de première ligne lors de la prise en charge d'un épisode maniaque dans les dernières recommandations professionnelles.

En réalité, les recommandations professionnelles sont scindées en deux groupes.

- un premier groupe comprenant les recommandations professionnelles de la WFSBP, de la British Association for Psychopharmacology (BAP), du National Institute for Clinical Excellence (NICE) et de la HAS qui définissent un *first choice medication* [2, 4, 8, 12] où la monothérapie est indiquée en première intention afin de ne pas augmenter le risque de survenue d'effets indésirables pouvant perturber l'alliance thérapeutique. Les associations médicamenteuses sont réservées au cas les plus sévères de manie ou en cas de réponse inadéquate ;

- un second groupe comprenant les recommandations de la CANMAT et du National Health and Medical Research Council (NHRMC) [11, 18] qui recommandent la bithérapie lithium ou valproate et AP2G parmi les stratégies de première ligne. Le passage à une bithérapie reste indiqué en cas d'inefficacité ou de réponse partielle à une monothérapie.

Au total, l'on retrouve des différences de recommandations lors de l'instauration du traitement au cours d'un épisode maniaque : soit en faveur d'une monothérapie (pour limiter le risque d'effets indésirables), soit en faveur d'une bithérapie d'emblée (pour privilégier l'efficacité) qui sont liés à un positionnement différent du groupe de travail élaborant

la recommandation professionnelle et non pas à un manque de preuve.

Choix du traitement en fonction des caractéristiques cliniques de l'épisode : exemples des épisodes thymiques avec symptômes psychotiques et des états mixtes

Les prises en charge d'une manie ou d'une dépression bipolaire avec symptômes psychotiques ou d'un état mixte sont peu documentées dans la littérature.

Malgré un niveau de preuve faible, la plupart des recommandations professionnelles sur la prise en charge du trouble bipolaire proposent de manière consensuelle l'utilisation d'un AP2G dans la manie ou la dépression avec symptômes psychotiques [2, 11, 12, 18]. Seule la recommandation professionnelle de la BAP apporte une précision en préconisant l'utilisation d'un AP2G pour la manie délirante si les symptômes psychotiques ne sont pas congruents à l'humeur [2].

À l'inverse, la prise en charge d'un état mixte est bien moins consensuelle. L'on retrouve globalement deux types de recommandations. Les recommandations professionnelles de la WFSBP, de la NHRMC, et de la CANMAT recommandent l'utilisation préférentielle de certaines molécules considérées comme plus efficace dans cette indication. Ainsi elles préconisent le valproate, la carbamazépine et certains AP2G, et considèrent le lithium comme moins efficace [4, 11, 18]. Les recommandations professionnelles de la BAP, du NICE et le guide HAS ont un positionnement différent en ne différenciant pas le traitement d'une manie classique de celui de l'état mixte [2, 8, 12]. Elles ne proposent pas de choix de molécule spécifique hormis le fait, comme pour les autres recommandations professionnelles, d'éviter l'emploi d'un antidépresseur.

Au total, un consensus fort est retrouvé en faveur de l'utilisation des AP2G dans la prise en charge d'un épisode thymique avec symptômes psychotiques dans l'ensemble des recommandations professionnelles fondées sur les preuves. L'utilisation du lithium dans la prise en charge d'un état mixte est plus controversée et les recommandations professionnelles proposent des stratégies thérapeutiques beaucoup plus divergentes. À l'inverse de l'exemple précédent, les données scientifiques sur le traitement d'un épisode thymique psychotique ou d'un état mixte sont associées dans les deux cas à un faible niveau de preuve. Le niveau de consensus entre les recommandations professionnelles

n'est pas fonction de ce niveau de preuve, mais dépend de l'opinion des auteurs qui les élaborent.

Durée de poursuite du traitement prophylactique

Si la durée de poursuite d'un traitement est une question fréquemment posée par les patients, les données scientifiques disponibles sont très maigres. L'absence de niveau de preuve fait qu'il n'y a que de très rares recommandations sur ce sujet.

Seule celles du NICE et de la WFSBP précisent des durées de traitement prophylactique [3, 12].

Le NICE recommande de poursuivre un traitement prophylactique au moins 2 ans après un premier épisode thymique ou au moins 5 ans si le patient présente des risques de récurrence importants tels qu'un épisode psychotique sévère, une co-morbidité addictive, un isolement social, une situation de précarité [12].

La WFSBP recommande la poursuite aussi longtemps que possible dès lors que le diagnostic de trouble bipolaire est posé [3].

Au total, même en l'absence de niveau de preuve, certaines recommandations professionnelles fondées sur les preuves élaborent des recommandations. Comme dans nos exemples précédents, l'interprétation et l'opinion du groupe de travail élaborant la recommandation professionnelle peuvent avoir un impact plus important que le niveau de preuve lui-même.

AVANTAGES ET LIMITES DES RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES FONDÉES SUR LES PREUVES

Les recommandations professionnelles fondées sur les preuves permettent de faciliter l'intégration des connaissances scientifiques disponibles à un moment donné. C'est une forme de « compilation » de l'EBM à un instant donné.

La gradation des recommandations à partir du niveau de preuve disponible aide aussi le clinicien dans sa prise de décision clinique et optimise les stratégies thérapeutiques employées en utilisant les résultats des recherches scientifiques.

L'utilisation d'une recommandation professionnelle fondée sur les preuves permet dans ce cas de faire

le lien entre les résultats de la recherche scientifique et leur applicabilité en pratique clinique. Certains travaux ont d'ailleurs montré que l'utilisation systématique par les cliniciens d'algorithmes décisionnels issus des recommandations professionnelles en comparaison à une modalité de traitement dit habituel (*treatment as usual*) améliore la prise en charge globale des patients bipolaires [1].

Cependant les recommandations professionnelles fondées sur les preuves proposent des recommandations basées sur des données scientifiques éloignées de la réalité de notre pratique clinique. Dans le trouble bipolaire, la majorité des études sont réalisées chez les patients présentant un trouble bipolaire I et sont associées à des critères d'inclusions restrictifs comme un âge inférieur à 65 ans, l'absence de co-morbidité addictive ou de symptôme psychotique. La durée de ces études n'excède que très rarement 12 mois. Peut-on, in fine, généraliser les résultats issus des études cliniques à notre pratique ?

D'autre part, l'absence de recommandations sur une thérapeutique donnée signifie le plus souvent qu'il n'existe pas d'étude disponible de qualité suffisante sur ce traitement et non pas que celui-ci est inefficace.

Enfin, à travers la mise en perspective de différentes recommandations professionnelles fondées sur les preuves, nous avons pu souligner le rôle primordial du groupe de travail élaborant les recommandations du fait d'une interprétation des preuves qui peut varier. Des auteurs ont évalué les recommandations professionnelles en cardiologie et en infectiologie à partir du pourcentage de recommandations basées sur un niveau de preuve élevé et sur des opinions d'experts [9, 17]. Dans les deux articles, près de la moitié des recommandations issues des recommandations professionnelles fondées sur les preuves étaient basées sur des opinions d'experts. Les recommandations fondées sur un niveau de preuve élevé ne représentaient que 11 et 14 p. 100 du nombre total de recommandations élaborées.

QUELLE ALTERNATIVE ? LES RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES FONDÉES SUR LES PRATIQUES ?

Il est très difficile d'élaborer des recommandations professionnelles uniquement basées sur les données scientifiques issues d'études randomisées contrôlées.

Une autre méthodologie d'élaboration des recommandations professionnelles a été validée par l'HAS

(Recommandations par consensus formalisé) [7] et s'avère complémentaire des recommandations fondées sur les preuves.

Ces *consensus-based guidelines*, ou recommandations professionnelles fondées sur les pratiques, sont fondées sur l'avis et l'expérience pratique d'un panel d'experts portant sur des questions ou situations cliniques issues d'une analyse de la littérature. Cette méthodologie permet d'aborder des situations cliniques pour lesquelles les données scientifiques (issues d'études contrôlées randomisées) sont rares ou controversées (ce qui est fréquent dans la prise en charge du trouble bipolaire). En formalisant les avis d'experts de façon quantifiée et fiable, cette méthode permet de spécifier chaque situation clinique possible et non plus de considérer une conduite thérapeutique générique devant un épisode thymique. Les recommandations professionnelles fondées sur les pratiques permettent au praticien de s'appuyer sur des recommandations plus individualisées aux caractéristiques présentées par le patient. Cet intérêt est aussi la principale faiblesse de cette méthodologie puisqu'elle peut proposer des recommandations en l'absence de preuve scientifique.

L'Association française de psychiatrie biologique et neuropsychopharmacologie (AFPBN) a publié en français ses recommandations en 2010, portant sur le dépistage et la prise en charge du trouble bipolaire [10].

Dans ce travail, la méthodologie par consensus formalisé d'experts a été choisie pour répondre à deux constats :

- en France, environ 40 p. 100 des psychiatres n'utilisent jamais les recommandations professionnelles dans leur pratique clinique. Pour les cliniciens, les recommandations professionnelles actuellement disponibles correspondent le plus souvent à une pratique anglo-saxonne non superposable à la leur. De même, les praticiens considèrent qu'elles sont souvent élaborées par des experts ne traitant que peu de patients en pratique clinique [15] ;

- il existe un grand nombre de données publiées sur la prise en charge du trouble bipolaire. Dans un certain nombre de champs (trouble bipolaire II, populations spécifiques, co-morbidités...), le niveau de preuve disponible reste assez faible.

En complément aux recommandations professionnelles fondées sur les preuves, la recommandation professionnelle fondée sur les pratiques proposée par l'AFPBN avait pour objectif d'augmenter l'adhésion des psychiatres français à l'utilisation d'une recommandation professionnelle ainsi que de proposer des

recommandations dans des domaines ou situations cliniques jusque-là peu étudiée.

CONCLUSION

La médecine fondée sur les preuves est une évolution majeure dans la façon de pratiquer en clinique quotidienne. Elle reste probablement insuffisamment connue et appréhendée, semblant souvent trop complexe, chronophage et inapplicable.

D'un point de vue méthodologique, il apparaît que les recommandations professionnelles fondées sur les preuves (en classant les stratégies thérapeutiques) et les recommandations professionnelles fondées sur les pratiques (en précisant la prise en charge de certaines situations cliniques ou populations spécifiques) sont complémentaires.

Associer ces deux méthodologies permet finalement de répondre de manière plus complète à la définition de l'EBM en intégrant « l'expertise clinique aux meilleures données cliniques externes issues de recherches systématiques ».

La connaissance et la compréhension des recommandations professionnelles ainsi que leur mise en œuvre peuvent avoir un effet réel sur la qualité des soins. Cependant, aucune société savante ou agence nationale n'a pour le moment mis en place de modalités de diffusion des recommandations professionnelles permettant une modification rapide des pratiques professionnelles en tenant compte des répercussions éventuelles dans l'organisation des soins.

RÉFÉRENCES

- BAUER MS, BISWAS K, KILBOURNE AM. Enhancing multiyear guideline concordance for bipolar disorder through collaborative care. *Am J Psychiatry*, 2009, 166: 1244-1250.
- GOODWIN GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder : revised second edition : recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol (Oxford)*, 2009, 23 : 346-388.
- GRUNZE H, KASPER S, GOODWIN G et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, part III : maintenance treatment. *World J Biol Psychiatry*, 2004, 5 : 120-135.
- GRUNZE H, VIETA E, GOODWIN GM 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 : 85-116.
- GRUNZE H, VIETA E, GOODWIN GM 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 : 81-109.
- HAS. Élaboration de recommandations de bonne pratique. Méthode « recommandation pour la pratique clinique ». Saint-Denis, HAS 2010.
- HAS. Élaboration de recommandations de bonne pratique. Méthode « recommandations par consensus formalisé » Saint-Denis, HAS 2010.
- HAS. Troubles bipolaires. Guide médecin – AL23. Saint-Denis, HAS 2009 : 1-74.
- LEE DH, VIELEMAYER O. Analysis of overall level of evidence behind Infectious Diseases Society of America practice guidelines. *Arch Intern Med*, 2011, 171 : 18-22.
- LLORCA PM, COURTET P, MARTIN P et al. [Screening and management of bipolar disorders : results.] *Encéphale*, 2010, 36 (Suppl. 4) : S86-102.
- MALHI GS, ADAMS D, LAMPE L et al. Clinical practice recommendations for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 2009, 439 : 27-46.
- NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. London : the British Psychological Society and the Royal College of Psychiatrists, 2006.
- SACKETT DL, ROSENBERG WM, GRAY JA et al. Evidence based medicine : what it is and what it isn't. *BMJ (Clin Res)*, 1996, 312 : 71-72.
- SACKETT DL, STRAUSS S, RICHARDSON W et al. Evidence-based medicine : how to practice and teach EBM. London, Churchill Livingstone, 2000.
- SAMALIN L, GUILLAUME S, AUCLAIR C, LLORCA PM. Adherence to guidelines by French psychiatrists in their real world of clinical practice. *J Nerv Ment Dis*, 2011, 199 : 239-243.
- SAMALIN L, LLORCA PM. Approche méthodologique de la variabilité inter "guidelines" : exemples dans la prise en charge du trouble bipolaire. *Encéphale*, 2012, 38 : 126-132.
- TRICOCI P, ALLEN JM, KRAMER JM et al. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA*, 2009, 301 : 831-841.
- YATHAM LN, KENNEDY SH, PARIKH SV et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for management of patients with bipolar disorder : update 2013. *Bipolar Disord*, 2013, 15 : 1-44.
- YOUNG AH, MCELROY SL, BAUER M 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 : 150-162.

PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE DES ÉTATS MANIAQUES ET MIXTES (RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES)

.....

P.A. Geoffroy et C. Henry

Le trouble bipolaire (BP) est une maladie chronique sévère qui nécessite une thérapeutique efficace à la fois en aigu mais aussi à long terme [35]. Les indications des thymorégulateurs (ou stabilisateurs de l'humeur) dans le trouble bipolaire sont issues des recommandations professionnelles, ou *guidelines*, qui sont des propositions de prise en charge thérapeutique développées à partir d'une évaluation méthodique de la littérature scientifique internationale conjuguée à des avis d'experts. Elles permettent d'orienter les cliniciens dans leurs choix thérapeutiques en facilitant l'accès aux données de la littérature scientifique et en les synthétisant selon une médecine dite « fondée sur les preuves ».

La qualité des preuves scientifiques est hiérarchisée à l'aide des caractéristiques méthodologiques intrinsèques des études disponibles et permettent de dégager des recommandations dites de première intention recueillant un niveau de preuves élevé (études randomisées contrôlées) et d'autres dites de deuxième ou troisième intention recueillant un niveau de preuves moindre (étude non contrôlée ou non randomisée, voire avis d'experts exclusifs). Cette méthodologie de recueil de données scientifiques peut varier et peut par exemple tenir compte ou pas d'études négatives, entraînant ainsi la publication de recommandations possiblement divergentes sur certains points.

À ce jour, il n'existe pas de recommandations françaises suivant ces méthodes et ce chapitre fera donc appel aux recommandations internationales les plus récentes. En France, seules des recommandations professionnelles fondées sur les pratiques basées sur l'expérience d'un panel d'experts sont disponibles. Cette méthodologie est complémentaire des

recommandations fondées sur les preuves et apporte des indications pour des situations cliniques pour lesquelles les données d'études contrôlées randomisées sont rares. L'Association française de psychiatrie biologique et neuropsychopharmacologie (AFPBN) a publié en français ses recommandations en 2010, portant sur le dépistage et la prise en charge du trouble bipolaire [23].

Le but de ce chapitre n'est pas de passer en revue toutes ces recommandations, mais plutôt de proposer une synthèse de ce qui fait consensus et d'en discuter les divergences afin d'éclairer le lecteur. Ce choix sera également guidé par la disponibilité des molécules en France et ayant reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication du traitement des troubles bipolaires (Haute Autorité de santé [HAS]) [19].

Les thymorégulateurs représentent une classe hétérogène de psychotropes et cette dénomination n'est d'ailleurs pas reconnue par la FDA (Food and Drug Administration) qui régit la mise sur le marché des médicaments aux États-Unis. Malgré l'absence de consensus autour de cette définition, il est classique de les distinguer selon leur mode d'action, curatif et/ou préventif.

Certains auteurs proposent que seuls les traitements exerçant une action curative et préventive sur les deux pôles du trouble correspondent à la définition d'un thymorégulateur [5]. Pourtant, il est admis de faire entrer sous cette dénomination tout traitement ayant une action sur un pôle de l'humeur sans effet aggravant sur l'autre pôle [17]. La plupart des études de maintenance reposent sur l'évaluation de l'efficacité de la

molécule sur le long terme chez des patients qui ont répondu favorablement au cours d'un épisode aigu. Dans la pratique, c'est cette habitude qui prévaut.

Les thymorégulateurs peuvent être regroupés en trois grandes classes : les sels de lithium (Téralithe®), les anti-convulsivants et certains antipsychotiques atypiques. Les anticonvulsivants sont principalement l'acide valproïque (Dépakote®), la carbamazépine (Tégréto®), la lamotrigine (Lamictal®). Les antipsychotiques atypiques ayant reçu l'AMM en France dans les troubles bipolaires sont l'olanzapine (Zyprexa®), la quétiapine (Xéroquel®), l'aripiprazole (Abilify®), la rispéridone (Risperdal®) avec quelques variantes dans les indications.

INDICATIONS DES THYMOREGULATEURS DANS LES ÉTATS MANIAQUES

Ce qui est consensuel dans les recommandations internationales

Les recommandations actuelles proposent l'instauration d'un traitement thymorégulateur dès le premier épisode maniaque car 90 p. 100 évoluent vers un trouble bipolaire [30]. La prescription d'un thymorégulateur dans le trouble bipolaire doit s'accompagner d'une information sur les traitements et d'une prise en charge centrée sur des conseils d'hygiène de vie et des mesures psychoéducatives [30]. L'information relative aux effets secondaires et aux mesures de surveillance est également primordiale. Ces mesures réduisent le risque élevé de rupture de traitement et renforce l'alliance thérapeutique en faveur d'une meilleure observance.

L'efficacité, les effets secondaires possibles, la prophylaxie à envisager au décours de l'épisode et le consentement du patient sont autant d'éléments à considérer pour le choix du thymorégulateur. Par ailleurs, toutes les recommandations s'accordent sur la nécessité d'arrêter les antidépresseurs pendant les phases maniaques. Dans l'ensemble, les recommandations les plus récentes proposent de manière consensuelle les mêmes molécules en première ligne dans la prise en charge d'un épisode maniaque [15, 17, 24, 30, 47] : le lithium, l'acide valproïque et les antipsychotiques de seconde génération (olanzapine, rispéridone, aripiprazole et quétiapine). Le tableau 53-I

TABLEAU 53-I. – Recommandations pour le traitement des épisodes maniaques (CANMAT et ISBD, 2009 [47]). Adaptées pour les molécules commercialisées en France.

<i>Option 1</i>	Lithium
	<i>ou</i>
	Valproate
	<i>ou</i>
<i>Option 2</i>	Antipsychotique atypique (olanzapine, rispéridone, quétiapine, aripiprazole)
	<i>ou</i>
	Lithium ou valproate + olanzapine, rispéridone, quétiapine ou aripiprazole
	<i>ou</i>
<i>Option 3</i>	Carbamazépine
	<i>ou</i>
	Lithium + valproate
	<i>ou</i>
<i>Non recommandé</i>	Électroconvulsivothérapie
	<i>ou</i>
	Halopéridol ou chlorpromazine
	<i>ou</i>
<i>Non recommandé</i>	Lithium ou valproate + halopéridol
	<i>ou</i>
	Lithium + carbamazépine ou clozapine
	<i>ou</i>
<i>Non recommandé</i>	Monothérapie avec gabapentine, topiramate, lamotrigine
	<i>ou</i>
	Rispéridone + carbamazépine
	<i>ou</i>
<i>Non recommandé</i>	Olanzapine + carbamazépine

résume l'ensemble de ces recommandations pour les molécules commercialisées en France.

La littérature scientifique présente de nombreuses recommandations de bonne pratique dans la prise en charge des états maniaques. Il existe dans celles-ci un relatif consensus pour préconiser une monothérapie en première intention [16, 17, 24, 30, 47]. Ainsi, le traitement des épisodes maniaques et hypomaniaques devrait comporter une monothérapie telle que le lithium, l'acide valproïque (VPA) ou un antipsychotique atypique (APA) (*voir* Tableau 53-I).

Ce qui diverge dans les recommandations internationales

Associations thérapeutiques

Plus récemment, des données ont clairement établi la supériorité des associations de traitement avec le lithium ou le VPA et un APA dans le traitement des phases maniaques [13]. À l'heure actuelle, ces combinaisons

sont réservées aux manies sévères dans les recommandations du World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) [17] et la British Association for Psychopharmacology (BAP) [16] et, comme seconde option thérapeutique dans les manies légères à modérées après un changement thérapeutique inefficace dans l'ensemble des recommandations internationales, y compris celle de la HAS [19,31]. Cependant, le Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) et l'International Society for Bipolar Disorders (ISBD) préconisent la bithérapie lithium ou VPA et un APA parmi les stratégies de première ligne sans préciser cette notion de sévérité de l'épisode [47]. Par ailleurs, les recommandations de l'Association Psychiatrique Américaine (APA) préconisent l'utilisation des associations thérapeutiques dans les cas de manies et d'états mixtes sévères ou en thérapie additive d'un épisode aigu dans le cadre d'une monothérapie d'entretien [2].

Or, en pratique clinique, les patients bénéficient en grande majorité de plusieurs agents antimaniaques [13]. Ainsi l'utilisation des associations thérapeutiques dans le cadre des phases maniaques est-elle une pratique courante et largement prépondérante sur la monothérapie. De plus, il existe des discordances importantes entre les recommandations et les habitudes de prescription dans la maladie bipolaire puisque seulement un patient sur six est traité en fonction des recommandations [22]. En pratique, la monothérapie n'est souvent pas suffisante pour obtenir une réduction rapide des symptômes. Ainsi moins

de 10 p. 100 des patients reçoivent-ils une monothérapie pour le traitement des épisodes maniaques [31], et M. Wolfspenger et al. rapportent une moyenne de plus de trois psychotropes prescrits au cours des états maniaques [45].

Ce décalage entre les recommandations internationales et la pratique clinique est probablement dû à la complexité et à la sévérité de cette maladie, à ses comorbidités, à l'inobservance thérapeutique et aux effets indésirables [18]. De plus, pour des raisons évidentes d'éthique, les patients inclus dans les essais thérapeutiques contre placebo ne sont pas toujours représentatifs des patients hospitalisés dans nos services.

Une revue récente montre que les antipsychotiques sont majoritairement prescrits (72 p. 100 à 92 p. 100) pour traiter les épisodes maniaques [8]. La méta-analyse de L. Smith et al., portant sur 3 089 sujets présentant un épisode maniaque, montre que les associations d'un thymorégulateur classique avec l'halopéridol, l'olanzapine, la rispéridone ou la quétiapine sont significativement plus efficaces bien que moins bien tolérées par rapport aux monothérapies avec thymorégulateurs [38]. Une revue récente réalisée par notre équipe sur les associations thérapeutiques dans les phases maniaques confirme également, à la lecture de la littérature internationale, une efficacité supérieure des combinaisons lithium ou VPA avec un APA [13]. Le tableau 53-II résume les combinaisons testées dans la littérature internationale [1, 3, 4, 6, 9, 12, 18, 20, 21, 25, 26, 28, 29, 32, 33, 36, 37, 39-42, 44, 46, 48].

TABLEAU 53-II. – Résumé des études issues de la littérature internationale testant les combinaisons thérapeutiques dans les épisodes maniaques [13].

<i>Études</i>	<i>Combinaison traitement (nombre de sujets)</i>	<i>Résultats</i>
Garfinkel et al., 1980	Li + PBO (7) HAL + PBO (7) Li + HAL (7)	HAL + PBO = HAL + Li HAL + PBO > PBO + Li HAL + Li > PBO + Li
Klein et al., 1984	CBZ + HAL (14) PBO + HAL (13)	CBZ + HAL > PBO + HAL
Müller et Stoll, 1984	CBZ + HAL (6) PBO + HAL	CBZ + HAL > PBO + HAL
Desai et al., 1987	CBZ + Li (5) PBO + Li	CBZ + Li > PBO + Li
Möller et al., 1989	CBZ + HAL (11) PBO + HAL (9)	CBZ + HAL = PBO + HAL (CBZ + HAL a moins consommé LEV = preuve indirecte combinaison > monothérapie)
Anand et al., 1999	LAM + Li (8) PBO + Li (8)	LAM + Li = PBO + Li

(suite)

TABLEAU 53-II. – Résumé des études issues de la littérature internationale testant les combinaisons thérapeutiques dans les épisodes maniaques [13] (suite).

<i>Études</i>	<i>Combinaison traitement (nombre de sujets)</i>	<i>Résultats</i>
Müller-Oerlinghausen et al., 2000	VPA + APT (69) PBO + APT (67)	VPA + APT > PBO + APT VPA + SND permirent moins de prescription de BZD et/ou APT
Pande et al., 2000	GBP + SH (54) PBO + SH (59)	GBP + SH < PBO + SH
Sachs et al., 2002	RSP + SH (52) HAL + SH (53) PBO + SH (51)	RSP + SH > PBO + SH HAL + SH > PBO + SH RSP + SH = HAL + SH
Tohen et al., 2002	OLZ + SH (220) PBO + SH (114)	OLZ + SH > PBO + SH
Delbello et al., 2002	QTP + VPA (15) PBO + VPA (15)	QTP + VPA > PBO + VPA
Yatham et al., 2003	RSP + SH (75) PBO + SH (75)	RSP + SH > PBO + SH
Sachs et al., 2004	QTP + SH (91) PBO + SH (100)	QTP + SH > PBO + SH
Akhondzadeh et al., 2006	ALP + HAL + Li (38) PBO + HAL + Li (37)	ALP + HAL + Li > PBO + HAL + Li
McIntyre et al., 2007	QTP + SH (197) PBO + SH (205)	QTP + SH > PBO + SH
Yatham et al., 2007	QTP + SH (104) PBO + SH (96)	QTP + SH > PBO + SH
Sussmam et al., 2007	QTP + SH (197) PBO + SH (205)	QTP + SH > PBO + SH
Vieta et al., 2008	ARI + SH (253) PBO + SH (131)	ARI + SH > PBO + SH
Tohen et al., 2008	OLZ + CBZ (58) PBO + CBZ (60)	OLZ + CBZ = PBO + CBZ
Juruena et al., 2009	OXC + Li (26) CBZ + Li (26)	OXC + Li > CBZ + Li
Amrollahi et al., 2011	TXF + Li (20) PBO + Li (20)	TXF + Li > PBO + Li
Berwaerts et al., 2011	PER + SH (197) PBO + SH (205)	PER + SH = PBO + SH
Szegedi et al., 2012	ASE + SH (158) PBO + SH (166)	ASE + SH > PBO + SH
Ouyang et al., 2012	RSP + VPA (22) HAL + VPA (19)	RSP + VPA > HAL + VPA

> : combinaison plus efficace que la monothérapie ; ALP : allopurinol ; APT : antipsychotique typique ; ARI : aripiprazole ; ASE : asénapine ; BZD : benzodiazépines ; CBZ : carbamazépine ; GBP : gabapentine ; HAL : halopéridol ; LAM : lamotrigine ; LEV : lévomépromazine ; Li :

lithium ; NS : non spécifié ; OLZ : olanzapine ; PBO : placebo ; PER : palipéridone ; QTP : quétiapine ; RSP : rispéridone ; SH : stabilisateur de l'humeur (lithium ou valproate) ; TXF : tamoxiphène ; VPA : valproate.

Les associations thérapeutiques semblent représenter une option correcte de prescription. Les combinaisons apparaissent également comme une option de traitement efficace à long terme pour le trouble bipolaire ; cependant au-delà de leur efficacité démontrée

[13], le profil de tolérance et les effets secondaires de ces stratégies thérapeutiques combinées doivent être pris en considération.

Combien de temps est-il justifié de poursuivre une association ? Généralement, la réponse ne peut se

faire qu'au cas par cas en fonction de profils cliniques particuliers de la maladie comme le type de polarité prédominante et/ou des réponses thérapeutiques antérieures [14]. Ainsi, au décours d'un premier épisode, les connaissances actuelles nous invitent-elles à privilégier la monothérapie en raison de la moins bonne tolérance des associations.

Traitement de l'état mixte

La prise en charge d'un état mixte est moins consensuelle et il existe globalement deux types de recommandations. Les premières privilégient l'utilisation de certaines molécules considérées comme plus efficace dans cette indication spécifique. Ainsi préconisent-elles le VPA, la carbamazépine et certains APA et considèrent-elles le lithium comme moins efficace [22, 30, 43].

Les secondes, dont les recommandations professionnelles du NICE, ont un positionnement différent en ne distinguant pas le traitement d'une manie classique de celui de l'état mixte [30]. Elles ne proposent pas de choix de molécules spécifiques hormis le fait d'éviter l'emploi d'un antidépresseur comme indiqué dans les autres recommandations.

Particularité de chaque produit en fonction de son efficacité et de sa maniabilité selon les recommandations de la WFSBP

Finalement, c'est l'efficacité et le profil de tolérance qui permettront de guider les prescriptions. Les recommandations de la WFSBP proposent une synthèse tenant compte de ces deux aspects pour chaque molécule. Nous rapportons un résumé utile pour la pratique clinique (Tableau 53-III).

LITHIUM

Les sels de lithium restent le traitement de référence pour lequel l'efficacité est la mieux documentée. Ainsi pour établir ses recommandations, la WFSBP a-t-elle dénombré 29 études ayant évalué son efficacité dans le traitement des états maniaques, ce qui lui permet de classer le lithium en rang A en termes de preuve. Cependant, dans certaines formes cliniques telles que les manies avec une agitation ou avec des symptômes psychotiques importants, les neuroleptiques classiques ont montré une efficacité légèrement supérieure au lithium [31, 34]. De plus, son début d'action légèrement différé et le peu d'effet sédatif peuvent conduire à faire une co-prescription en début de traitement.

TABLEAU 53-III. – Niveaux de preuve et recommandations selon le profil de tolérance pour les traitements pharmacologiques et non pharmacologiques dans les manies et posologies recommandées. (Adapté d'après la WFSBP)

Traitement	Niveau de preuve	Niveau de recommandation	Posologie recommandée
Aripiprazole	A	1	15-30 mg
Asénapine	A	2	10-20 mg
Carbamazépine	A	2	600-1 200 mg
Halopéridol	A	2	5-20 mg
Lithium	A	2	600-1 200 mg
Olanzapine	A	2	10-20 mg
Quétiapine	A	2	400-800 mg
Rispéridone	A	1	2-6 mg
Valproate	A	1	1 200-3 000 mg
Chlorpromazine	B	3	300-1 000 mg
Amisulpride	C1	4	400-800 mg
Clonazépam	C1	4	2-8 mg
Clozapine	C1	4	100-300 mg
Lorazépam	C1	4	4-8 mg
Oxcarbazépine	C1	4	900-1 800 mg
Lamotrigine	E	-	50-200 mg
ECT	C1	4	
rTMS	E	-	

ECT : électroconvulsivothérapie ; rTMS : stimulation magnétique trans-cranienne répétée.

Le fait de devoir pratiquer un bilan avant sa prescription pour éliminer les contre-indications diminue sa maniabilité et la WFSBP le classerait A2 sauf si on considère le traitement de maintenance (ce qui est forcément le cas) qui le replace en A1.

Au cours des études randomisées récentes, la fourchette des lithiémies était comprise entre 0,6 et 1,3 mmol/l. Chez les adolescents et les adultes jeunes, la lithiémie nécessite parfois d'être plutôt dans le haut de cette fourchette tandis que les personnes âgées tolèrent mieux les faibles dosages.

ACIDE VALPROÏQUE

Quel que soit l'anticonvulsivant de cette famille utilisé, seul l'acide valproïque qui traverse la barrière hémato-encéphalique est actif.

Bien qu'il existe des études négatives en comparaison de l'olanzapine, les données issues des études randomisées permettent d'attribuer un niveau de preuve de rang A en termes d'efficacité pour le traitement des manies. Sa maniabilité et son profil de tolérance sont

corrects mais ses effets tératogènes couplés au risque de survenue d'ovaires polykystiques le font se classer au rang A2 chez la femme en âge de procréer.

CARBAMAZÉPINE

La plupart des études d'efficacité de la carbamazépine sont anciennes, portent sur des petits effectifs et ont été réalisées en comparaison avec un autre produit actif et non contre placebo. Cependant, son efficacité n'est pas contestable. En revanche, sa maniabilité rend son utilisation plus complexe du fait d'une relative mauvaise tolérance lors d'une titration rapide et de ses interactions avec un grand nombre de traitements, psychotropes ou non, dont les contraceptifs oraux. Deux études récentes comparant une association de carbamazépine avec, pour l'une, de l'olanzapine et, pour l'autre, de la rispéridone, versus placebo se sont avérées négatives du fait vraisemblablement d'une augmentation du catabolisme de l'APA par la carbamazépine, réduisant ainsi l'efficacité de ce dernier [30].

Pour ces raisons, la plupart des recommandations ne la classe pas en première intention des traitements de l'épisode maniaque [30].

ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES

La pharmacopée du traitement des épisodes maniaques s'est largement enrichie ces dernières années grâce à l'arrivée sur le marché des antipsychotiques atypiques. Il existe un niveau de preuve important par rapport aux neuroleptiques classiques grâce à un nombre conséquent d'études randomisées contre placebo, sur de larges échantillons de population (un prérequis aujourd'hui indispensable avant une mise sur le marché). Nous présenterons les particularités des APA ayant une indication pour les états maniaques en France, à savoir : l'olanzapine, l'aripiprazole, la rispéridone et la quétiapine.

L'olanzapine est la molécule qui a bénéficié du plus grand nombre d'études. Au-delà de l'efficacité classique étudiée versus placebo, il existe des études contre divers comparateurs actifs et des travaux permettant d'étudier l'efficacité de la molécule dans des sous-groupes de patients. Ainsi, l'olanzapine a montré une efficacité similaire dans les manies avec ou sans caractéristiques psychotiques, dans les manies euphoriques versus les états mixtes, chez les adolescents. Elle a été comparée au valproate, au lithium et à l'halopéridol, cette dernière étude ayant d'ailleurs montré une légère supériorité de l'halopéridol pour un traitement de courte durée.

Cependant malgré une bonne efficacité, le profil de tolérance est médiocre et marqué par une possible prise de poids rapide et la survenue d'un syndrome

métabolique. Ces effets secondaires ont fait rétrograder l'olanzapine au niveau RG2 des recommandations thérapeutiques.

L'aripiprazole a également bénéficié d'un grand nombre d'études versus placebo ou versus comparateur actif avec une bonne efficacité. De plus, des analyses secondaires ont montré une efficacité équivalente, quelles que soient les caractéristiques cliniques de la manie.

Son meilleur profil de tolérance en comparaison avec l'olanzapine lui permet de rester classé RG1. Cependant, même si le profil de tolérance métabolique est effectivement très bon, des akathisies peuvent apparaître et interférer avec la poursuite du traitement.

La rispéridone est efficace dans les essais pour le traitement de la manie à des doses comprises entre 4 à 6 mg/j. Au-delà, la tolérance devient médiocre et il semblerait que les effets secondaires neurologiques extrapyramidaux soient extrêmement fréquents. Au cours des essais, peu de cas de syndromes métaboliques sont rapportés, cependant la prise de poids est possible. De plus, la rispéridone a la particularité d'entraîner plus fréquemment que les autres APA une élévation de la prolactine. Elle est restée classée RG1 si elle est utilisée aux doses recommandées.

La quétiapine a montré une efficacité supérieure au placebo et au lithium dans les épisodes maniaques mais pas versus neuroleptique classique (halopéridol). C'est le seul APA à avoir obtenu également l'AMM pour les épisodes dépressifs dans le trouble bipolaire.

Concernant la tolérance, si les symptômes extrapyramidaux ne semblent pas survenir très fréquemment, la somnolence et la prise de poids sont des effets secondaires couramment rapportés. Étant donné que l'on ne peut pas exclure la possibilité d'apparition d'un syndrome métabolique lors du traitement de maintenance du fait de la prise de poids sur des périodes courtes, la quétiapine est classée RG2.

AUTRES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES

L'amisulpride (Solian®) est fréquemment utilisée dans le traitement des épisodes maniaques dans les pays (comme la France) où cette molécule est disponible. Cependant, le laboratoire n'a jamais réalisé d'étude randomisée contre placebo dans cette indication et le niveau de preuve est donc quasi nul, ce qui place ce produit très bas dans les recommandations.

L'asénapine (Sycrest®) est un nouvel antipsychotique atypique déjà commercialisé aux États-Unis et entrant dans l'arsenal thérapeutique du trouble bipolaire. Plusieurs études ont montré son efficacité en

monothérapie ou en traitement adjuvant au lithium ou au valproate dans le traitement des épisodes maniaques et mixtes. Il présente a priori un bon profil de tolérance qui trouverait sa place chez les patients à risque de développer un syndrome métabolique [7]. Ce produit devrait donc a priori être placé en première ligne dans les futures recommandations.

La clozapine (Leponex®) peut être citée à titre anecdotique et en traitement de seconde intention. Elle peut être envisagée dans des cas de manies résistantes pour lesquelles son efficacité a été démontrée chez de petits groupes de patients [11].

NEUROLEPTIQUES CLASSIQUES

OU DITS « DE PREMIÈRE GÉNÉRATION »

Au-delà des médicaments ayant une indication formelle pour les épisodes maniaques, il est difficile de passer sous silence les neuroleptiques classiques, largement utilisés en France.

L'halopéridol (Haldol®) et la chlorpromazine (Largactil®) pour des raisons historiques ont été utilisés pendant des décennies dans cette indication sans le recours à des études rigoureuses comme celles exigées actuellement.

Récemment, l'halopéridol a été utilisé comme comparateur dans des études randomisées versus olanzapine, rispéridone, quétiapine, aripiprazole, lithium et valproate où il s'est montré toujours plus efficace que le placebo et ce, quel que soit le profil clinique de manie.

Son usage est limité à cause du risque de symptômes extrapyramidaux aigus et probablement également de celui de dyskinésies tardives. Il apparaît également que les doses utilisées classiquement étaient vraisemblablement trop importantes et qu'une dose maximale de 10 mg/j limiterait le risque d'apparition des effets secondaires. D'autre part, l'halopéridol favoriserait, comme la chlorpromazine, la survenue de virages dépressifs de l'humeur et n'aurait pas d'effet prophylactique. Ces éléments, largement décrits dans la littérature, ne sont que peu étayés par des études comparatives [43] et semblent moins fréquents aujourd'hui. Cela est vraisemblablement lié à la moindre utilisation des neuroleptiques à fortes doses et au long cours chez les patients bipolaires dont on sait qu'ils sont particulièrement sensibles aux effets extrapyramidaux de ces molécules.

BENZODIAZÉPINES

Le clonazépam (Rivotril®) et le lorazépam (Témesta®) ont donné lieu à quelques études montrant généralement un effet bénéfique dans le traitement

des manies. La plupart de ces études ne sont pas assez rigoureuses pour apporter un niveau de preuve suffisant. Ils constituent donc plutôt un traitement adjuvant dans la phase aiguë d'un épisode maniaque, mais leur potentiel effet addictogène doit en limiter l'usage.

ÉLECTROCONVULSIVOTHÉRAPIE (ECT)

Une revue des études ouvertes et des cas décrits dans la littérature de manies traitées par ECT rapporte un taux d'amélioration de près de 80 p. 100 [27]. Cela est largement supérieur aux traitements pharmacologiques. Cependant l'indication principale de l'ECT, de part ses contraintes et son caractère invasif, reste limitée aux manies réfractaires aux autres traitements régulateurs de l'humeur et une option alternative lors de la grossesse.

CONCLUSION

Les troubles bipolaires évoluent sur la vie entière et leur devenir, au-delà des récurrences thymiques, est conditionné par la présence de symptômes résiduels et de troubles co-morbides tant psychiatriques que somatiques. Le traitement des épisodes aigus devra répondre aux impératifs d'efficacité, tout en tenant compte de la nécessité de poursuivre le traitement à titre prophylactique et d'un profil de tolérance acceptable au long cours pour le patient. Les recommandations s'accordent pour privilégier une monothérapie en première intention du type lithium, VPA ou APA. Une bithérapie lithium ou VPA avec un APA est à envisager en première intention dans les manies sévères ou mixtes, et selon le contexte dans les autres situations. Les bithérapies ont démontré une efficacité supérieure à la monothérapie avec un profil de tolérance moins bon, bien qu'acceptable.

RÉFÉRENCES

1. AKHONDZADEH S, MILAJERDI MR, AMINI H et al. Allopurinol as an adjunct to lithium and haloperidol for treatment of patients with acute mania : a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Bipolar Disord*, 2006, 8 : 485-489.
2. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry*, 2002, 159 (Suppl. 4) : 1-50.
3. AMROLLAHI Z, REZAEI F, SALEHI B et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled 6-week study on the efficacy and safety of the tamoxifen adjunctive to lithium in acute bipolar mania. *J Affect Disord*, 2011, 129 : 327-331.

4. ANAND A, OREN DA, BERMAN RM et al. Lamotrigine treatment of lithium failure outpatient mania : a double-blind, placebo-controlled trial. *In* : JC Scares, S Gershon. Abstract Book on 3rd international conference on Bipolar disorder. Pittsburgh, Munksgaard, 1999.
5. BAUER MS, BISWAS K, KILBOURNE AM. Enhancing multi-year guideline concordance for bipolar disorder through collaborative care. *Am J Psychiatry*, 2009, *166* : 1244-1250.
6. BERWAERTS J, LANE R, NUAMAH IF et al. Paliperidone extended-release as adjunctive therapy to lithium or valproate in the treatment of acute mania : a randomized, placebo-controlled study. *J Affect Disord*, 2011, *129* : 252-260.
7. CHWIEDUK CM, SCOTT LJ. Asenapine : a review of its use in the management of mania in adults with bipolar I disorder. *CNS Drugs*, 2011, *25* : 251-267.
8. COOKSON J. Use of antipsychotic drugs and lithium in mania. *Br J Psychiatry*, 2001, *178* (Suppl. 41) : S148-S156.
9. DELBELLO MP, SCHWIERS ML, ROSENBERG HL et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2002, *41* : 1216-1223.
10. DESAI NG, GANGADHAR BN, CHANNABASAVANNA SM, SHETTY KT. Carbamazepine hastens therapeutic action of lithium in mania. *Proceedings International Conference on New Directions in Affective Disorders*. Jerusalem, 1987 : 97.
11. FRYE MA, KETTER TA, ALTSHULER LL et al. Clozapine in bipolar disorder : treatment implications for other atypical antipsychotics. *J Affect Disord*, 1998, *48* : 91-104.
12. GARFINKEL PE, STANCER HC, PERSAD E. A comparison of haloperidol, lithium carbonate and their combination in the treatment of mania. *J Affect Disord*, 1980, *2* : 279-288.
13. GEOFFROY PA, ETAIN B, HENRY C et al. Combination therapy for manic phases : a critical review of a common practice. *CNS Neurosci Ther*, 2012, *18* : 957-964.
14. GEOFFROY PA, ETAIN B, SCOTT J et al. Reconsideration of bipolar disorder as a developmental disorder : importance of the time of onset. *J Physiol Paris*, 2013, *107* : 278-285.
15. GOODWIN GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder : revised second edition – recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* (Oxford), 2009, *23* : 346-388.
16. GOODWIN GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder : revised second edition—recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* (Oxford), 2009, *23* : 346-388.
17. GRUNZE H, VIETA E, GOODWIN GM 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* : 85-116.
18. HARO JM, REED C, GONZALEZ-PINTO A et al. 2-Year course of bipolar disorder type I patients in outpatient care : factors associated with remission and functional recovery. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2011, *21* : 287-293.
19. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. Troubles bipolaires. Guide médecin – AL23. Saint-Denis, HAS, 2009 : 1-74.
20. JURUENA MF, OTTONI GL, MACHADO-VIEIRA R et al. Bipolar I and II disorder residual symptoms : oxcarbazepine and carbamazepine as add-on treatment to lithium in a double-blind, randomized trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009, *33* : 94-99.
21. KLEIN E, BENTAL E, LERER B et al. Carbamazepine and haloperidol v placebo and haloperidol in excited psychoses. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry*, 1984, *41* : 165-170.
22. LIM PZ, TUNIS SL, EDELL WS et al. Medication prescribing patterns for patients with bipolar I disorder in hospital settings : adherence to published practice guidelines. *Bipolar Disord*, 2001, *3* : 165-173.
23. LORCA P-M, COURTET P, MARTIN P et al. [Screening and management of bipolar disorders : results.] *Encéphale*, 2010, *36* (Suppl. 4) : S86-S102.
24. MALHI GS, ADAMS D, LAMPE L et al. Clinical practice recommendations for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 2009, *439* : 27-46.
25. MCINTYRE RS, KONARSKI JZ, JONES M et al. Quetiapine in the treatment of acute bipolar mania : efficacy across a broad range of symptoms. *J Affect Disord*, 2007, *100* (Suppl. 1) : S5-S14.
26. MÖLLER HJ, KISSLING W, RIEHL T et al. Doubleblind evaluation of the antimanic properties of carbamazepine as a comedication to haloperidol. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1989, *13* : 127-136.
27. MUKHERJEE S, SACKEIM HA, SCHNUR DB. Electroconvulsive therapy of acute manic episodes : a review of 50 years' experience. *Am J Psychiatry*, 1994, *151* : 169-176.
28. MULLER AA, STOLL KD. Carbamazepine and oxcarbazepine in the treatment of manic syndromes : studies in Germany. *In* : HM Emrich, T Okuma, AA Muller. Anticonvulsants in affective disorders. Amsterdam, Excerpta Medica, 1984 : 134-147.
29. MÜLLER-OERLINGHAUSEN B, RETZOW A, HENN FA et al. Valproate as an adjunct to neuroleptic medication for the treatment of acute episodes of mania : a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *European Valproate Mania Study Group. J Clin Psychopharmacol*, 2000, *20* : 195-203.
30. NICE. Bipolar disorder. NICE 2006 (<http://www.nice.org.uk>).
31. NIVOLI AMA, MURRU A, GOIKOLEA JM et al. New treatment guidelines for acute bipolar mania : a critical review. *J Affect Disord*, 2012, *140* : 125-141.
32. OUYANG WC, HSU MC, YEH IN et al. Efficacy and safety of combination of risperidone and haloperidol with divalproate in patients with acute mania. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2012, *16* : 178-188.
33. PANDE AC, CROCKATT JG, JANNEY CA et al. Gabapentin in bipolar disorder : a placebo-controlled trial of adjunctive therapy. *Gabapentin Bipolar Disorder Study Group. Bipolar Disord*, 2000, *2* : 249-255.
34. PRIEN RF, CAFFEY EM JR, KLETT CJ. A comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of excited schizo-affectives. Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health collaborative study group. *Arch Gen Psychiatry*, 1972, *27* : 182-189.

35. ROSA AR, FRANCO C, MARTÍNEZ-ARAN A et al. Functional impairment in patients with remitted bipolar disorder. *Psychother Psychosom*, 2008, *77* : 390-392.
36. SACHS G, CHENGAPPA KNR, SUPPES T et al. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord*, 2004, *6* : 213-223.
37. SACHS GS, GROSSMAN F, GHAEMI SN et al. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania : a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry*, 2002, *159* : 1146-1154.
38. SMITH LA, CORNELIUS V, WARNOCK A et al. Pharmacological interventions for acute bipolar mania : a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Bipolar Disord* 2007, *9* : 551-560.
39. SUSSMAN N, MULLEN J, PAULSSON B et al. Rates of remission/euthymia with quetiapine in combination with lithium/divalproex for the treatment of acute mania. *J Affect Disord*, 2007, *100* (Suppl. 1) : S55-S63.
40. SZEGEDI A, CALABRESE JR, STET L et al. Asenapine as adjunctive treatment for acute mania associated with bipolar disorder : results of a 12-week core study and 40-week extension. *J Clin Psychopharmacol*, 2012, *32* : 46-55.
41. TOHEN M, BOWDEN CL, SMULEVICH AB et al. Olanzapine plus carbamazepine vs. carbamazepine alone in treating manic episodes. *Br J Psychiatry*, 2008, *192* : 135-143.
42. TOHEN M, CHENGAPPA KNR, SUPPES T et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry*, 2002, *59* : 62-69.
43. TOHEN M, GOLDBERG JF, GONZALEZ-PINTO ARRILLAGA AM et al. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, *60* : 1218-1226.
44. VIETA E, T'JOEN C, MCQUADE RD et al. Efficacy of adjunctive aripiprazole to either valproate or lithium in bipolar mania patients partially nonresponsive to valproate/lithium monotherapy : a placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*, 2008, *165* : 1316-1325.
45. WOLFSPERGER M, GREIL W, RÖSSLER W et al. Pharmacological treatment of acute mania in psychiatric in-patients between 1994 and 2004. *J Affect Disord*, 2007, *99* : 9-17.
46. YATHAM LN, GROSSMAN F, AUGUSTYNS I et al. Mood stabilisers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania. International, double-blind, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 2003, *182* : 141-147.
47. YATHAM LN, KENNEDY SH, SCHAFFER A 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* : 225-255.
48. YATHAM LN, VIETA E, YOUNG AH et al. 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* : 212-220.

PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE DE LA DÉPRESSION BIPOLAIRE (RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES)

.....

P.A. Geoffroy, M. Masson et C. Henry

De prime abord, nous allons présenter les indications des traitements médicamenteux dans la dépression bipolaire selon les recommandations internationales. Puis nous réaliserons une lecture critique de ces *guidelines*. Enfin, nous présenterons les possibilités thérapeutiques en cas de dépression bipolaires résistantes.

INDICATIONS DES THYMORÉGULATEURS DANS LA DÉPRESSION BIPOLAIRE

L'échec d'un thymorégulateur dans le trouble bipolaire est souvent lié à une observance partielle ou à un arrêt prématuré du traitement. Ainsi toute prescription doit-elle s'accompagner d'une information sur les traitements, mais également d'une prise en charge centrée sur des conseils d'hygiène de vie et des mesures psychoéducatives [17]. Cela réduit le risque de rupture de traitement et renforce l'alliance thérapeutique en faveur d'une meilleure observance. L'information relative aux effets secondaires des traitements et aux mesures de surveillance est primordiale.

État des lieux : des recommandations divergentes

C'est sûrement dans le traitement des dépressions bipolaires qu'il existe le plus de divergences entre

les recommandations : le positionnement autour de la place du lithium est sans doute l'exemple le plus flagrant.

En effet, la prise en compte des études négatives dans la recommandation de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) positionne le lithium à un niveau de preuve D [8] suite à la publication de l'étude d'A. Young et al. qui ne retrouvait pas de différence significative entre le lithium en monothérapie et le placebo dans une population de patients présentant un épisode dépressif bipolaire [26]. À l'inverse, le Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT), qui ne tient pas compte des études négatives dans son évaluation des thérapeutiques, positionne le lithium à un niveau de preuve 1 [24].

Il faut souligner cependant que ces divergences de recommandations sont aussi liées aux difficultés même de traiter les dépressions bipolaires. Rappelons brièvement les questions cruciales soulevées par le traitement des dépressions bipolaires.

Dépressions bipolaires : un challenge ?

Les dépressions bipolaires sont plus difficiles à traiter que les dépressions unipolaires en raison d'une moins bonne réponse aux traitements pharmacologiques et du risque de virage de l'humeur [23]. Cela représente un problème majeur dans la prise en charge des patients bipolaires étant donné qu'ils passent en moyenne 3 fois plus de temps avec une symptomatologie dépressive plutôt que maniaque [12].

Au-delà des épisodes dépressifs avérés, les symptômes dépressifs résiduels sont extrêmement fréquents et altèrent le fonctionnement des sujets [12]. Ces symptômes dépressifs résiduels sont également des éléments prédictifs de rechute [12]. Le but est donc d'atteindre la rémission totale des épisodes dépressifs qui restent également le facteur de risque majeur de suicide.

Il n'existe quasiment pas d'essais thérapeutiques spécifiques pour les dépressions bipolaires et les recommandations sont issues d'extrapolations de résultats des essais thérapeutiques pour les dépressions unipolaires. En effet, jusqu'à présent, il n'existe pas de consensus sur des différences cliniques qui pourraient les distinguer. Le DSM-5 a développé une nouvelle entité diagnostique. Il s'agit des dépressions avec caractéristiques de mixité, c'est-à-dire incluant des symptômes maniaques, qui seraient particulièrement fréquentes chez les sujets bipolaires et qui présenteraient plus de risques de virage sous traitement antidépresseur [6, 7]. Les recommandations les plus récentes, celles de la WFSBP [8], signalent qu'il faudra vraisemblablement tenir compte de ces éléments dans le futur. Cependant, à l'heure actuelle, il n'existe pas d'études qui permettent de prendre en considération ces critères diagnostiques.

Comment traiter les dépressions bipolaires ?

Dans les recommandations internationales, on observe depuis quelques années une évolution qui donne une place plus importante aux thymorégulateurs classiques (lithium et valproate), puis une apparition des antipsychotiques atypiques (APA) et enfin une régression des antidépresseurs dans la prise en charge aiguë des épisodes dépressifs. En effet, le CANMAT préconise même d'interrompre les antidépresseurs [24] bien que l'association thymorégulateurs classiques et antidépresseurs reste le traitement le plus couramment prescrit en pratique...

Dans la dépression bipolaire (comme unipolaire), une réponse antérieure à un traitement reste le meilleur prédicteur de bonne réponse.

Certaines recommandations contestent la place du lithium, cependant la règle reste d'optimiser son dosage lorsque le patient est déjà sous lithium. Une étude récente remet en question cette règle et démontre que des lithiémies élevées sont associées à un plus grand taux de rechutes dépressives [21]. La revue de G. Malhi et al. [15] tend à montrer que des lithiémies sériques en fourchette basse (0,4 à

0,8 mmol/l) seraient plus efficaces dans le traitement de la dépression bipolaire.

Dans l'ensemble, il existe peu d'études ayant testé l'intérêt d'une association de traitement en cas d'échec de la monothérapie. Une étude a cependant montré l'intérêt d'ajouter de la lamotrigine pour potentialiser l'action du lithium [14].

La grande nouveauté, depuis les premières recommandations de 2002, est l'émergence des antipsychotiques atypiques en deuxième, voire en première intention. Il s'agit essentiellement de la quétiapine en monothérapie ou de l'olanzapine seule ou associée à de la fluoxétine. Les recommandations s'appuient sur des résultats d'études randomisées contre placebo incluant un nombre important de patients. Jusqu'au début des années 2000, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) étaient le seul traitement de deuxième intention après l'introduction ou l'optimisation d'un thymorégulateur classique, à savoir le lithium ou le valproate (VPA). Parallèlement, une revue récente des études randomisées démontre que, indépendamment, le lithium, la lamotrigine (LAM), l'olanzapine (OLZ) et le VPA, chacun comparé contre placebo, étaient plus efficaces dans la prévention des rechutes et ceci quelle que soit la polarité de l'épisode thymique. La LAM semble réduire cependant plus spécifiquement le taux de rechutes dépressives [22].

En résumé, nous avons choisi de récapituler dans le tableau 54-I les différentes stratégies pharmacologiques en fonction du niveau de preuves élaboré de manière consensuelle par le CANMAT et l'ISBD en 2009 [24]. Ces recommandations, qui sont les plus représentatives et les plus récentes, semblent plus proches de nos pratiques cliniques. Nous les avons adaptées aux possibilités françaises en termes de commercialisation des produits mais certaines molécules comme le bupropion (Zyban®) ou le modafinil (Modiodal®) n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour le traitement des dépressions bipolaires. Enfin, les stratégies non médicamenteuses (thérapies et interventions psychosociales notamment) sont d'un grand intérêt dans la prise en charge des patients bipolaires en phase dépressive.

LIMITES ET CRITIQUES DE CES RECOMMANDATIONS

Quelques critiques sont à apporter et modèrent la progression spectaculaire des APA dans cette indication.

TABLEAU 54-I. – Recommandations pour le traitement des épisodes dépressifs bipolaires (CANMAT et ISBD, 2009 [24]). Adaptées pour les molécules commercialisées en France.

<i>Option 1</i>	Lithium
	<i>ou</i>
	Lamotrigine
	<i>ou</i>
	Quétiapine
	<i>ou</i>
	Lithium ou valproate + ISRS
	<i>ou</i>
	Olanzapine + ISRS
	<i>ou</i>
Lithium + valproate	
<i>ou</i>	
Lithium ou valproate + bupropion (Zyban®)	
<i>Option 2</i>	Quétiapine + ISRS
	<i>ou</i>
	Valproate
	<i>ou</i>
	Lithium ou valproate + lamotrigine
	<i>ou</i>
Ajout de modafinil	
<i>Option 3</i>	Carbamazépine
	<i>ou</i>
	Olanzapine
	<i>ou</i>
	Lithium + carbamazépine
	<i>ou</i>
	Lithium + pramipexole
	<i>ou</i>
	Lithium ou valproate + venlafaxine
	<i>ou</i>
	Lithium + IMAO
	<i>ou</i>
ECT	
<i>ou</i>	
Lithium ou valproate ou APA + ATC	
<i>ou</i>	
Lithium ou valproate ou carbamazépine + ISRS + lamotrigine	
<i>ou</i>	
Ajout de topiramate	
<i>Non recommandé</i>	Monothérapie avec gabapentine ou aripiprazole

APA : antipsychotique atypique ; ATC : antidépresseur tricyclique ; ECT : électroconvulsivothérapie ; IMAO : inhibiteur de la mono-amine oxydase ; ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine.

Étant donné qu'il existe très peu d'études randomisées versus placebo pour évaluer l'efficacité des antidépresseurs dans les dépressions bipolaires, ils ne peuvent que régresser dans le niveau de preuve de manière artificielle dans les recommandations.

Certains essais cliniques évaluant les APA ont un nombre important de patients sortis d'essai pour des effets secondaires. Ces effets secondaires sont à prendre au sens large car il peut s'agir de patients dont les symptômes s'aggravent avec la molécule testée. Ainsi l'un des effets secondaires les plus fréquents de la quétiapine est-il l'apparition d'une sédation. Cependant, dans certains types de dépression, il existe une hypersomnie qui peut donc être aggravée.

Enfin, même en suivant une méthodologie parfaitement rigoureuse, des biais peuvent exister au sein des essais cliniques. Au-delà des critères classiques d'exclusion, tels que la présence d'idées suicidaires ou de certaines co-morbidités, il est possible que les investigateurs biaisent (sans le savoir) le recrutement en favorisant l'inclusion de patients ayant certaines caractéristiques cliniques. Par exemple, lors d'un essai avec un antipsychotique, le clinicien aura tendance à inclure peut-être préférentiellement des sujets ayant des dépressions avec composante irritable, anxieuse ou agitée au détriment de dépressions ralenties et inhibées.

Afin de contrôler en partie ces biais et de comprendre la valence antimaniaque et antidépressive d'une même molécule, il semble important de proposer des études qui tiennent compte des caractéristiques cliniques principales des épisodes dépressifs afin de dégager des profils cliniques modulateurs de la réponse aux traitements. L'une des études de la STEP-BD a montré que les dépressions bipolaires associées à des symptômes maniaques avaient plus de risque de présenter un virage de l'humeur sous antidépresseur [7]. Le DSM-5 a retenu la catégorisation prévue des dépressions bipolaires en dépression pure versus dépression avec caractéristiques de mixité, il convient désormais de tenir compte de cette dichotomie dans des essais cliniques ou dans des études observationnelles.

Il est vraisemblable, bien qu'à l'heure actuelle il n'y ait pas d'étude pour le prouver, que les profils cliniques des dépressions bipolaires pourraient être un facteur déterminant pour le choix des traitements, notamment entre antipsychotiques et antidépresseurs. Au-delà de la proposition de cette nouvelle catégorisation de la dépression dans le DSM-5, une approche dimensionnelle tenant compte du niveau d'activation et de réactivité émotionnelle pourrait être une autre approche permettant de trouver des caractéristiques cliniques pertinentes pour définir des profils de réponse aux divers traitements. En effet, des études ont montré que cette approche dimensionnelle permettait de distinguer deux types de dépression très superposables à celles définies par le DSM-5, mais ayant l'avantage de pouvoir être évalués sur un continuum [9, 10].

ET LA DÉPRESSION BIPOLAIRE RÉSISTANTE ?

Dans une étude de suivi sur 15 ans, J. Goldberg et M. Harrow [5] ont montré que le pronostic fonctionnel (dans plusieurs domaines) était plus altéré chez les patients bipolaires souffrant de dépression ou de syndrome sub-dépressif chronique que chez les unipolaires.

Il n'existe pas de consensus actuellement sur la définition de la dépression bipolaire résistante (DBR). La définition de Sachs (résistance à deux cures d'antidépresseurs pour les formes unipolaires) ne peut être transposée directement à la DBR. M. Gitlin a proposé de l'étendre aux stabilisateurs de l'humeur [4] alors que L. Yatham et al. [25] préfèrent limiter cette définition à la résistance au lithium.

En s'inspirant des recommandations internationales, I. Pacchiarrotti et al. [18] proposent de définir la DBR par la résistance à 6 semaines de lithiothérapie ou de lamotrigine associée à un autre stabilisateur de l'humeur ou enfin à 600 mg de quétiapine.

Plusieurs travaux récents se sont intéressés aux traitements (médicamenteux ou de stimulation) de la DBR. Une étude pilote en ouvert montre que l'association lamotrigine et quétiapine semble diminuer la symptomatologie dépressive en cas de DBR [1]. Par ailleurs, la kétamine (un antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate) provoquerait un effet antidépresseur important et rapide dans 70 p. 100 des cas de DBR [3].

Dans leur revue de la littérature, J. Sarris et al. [19] suggèrent que l'évolution de la DBR peut être améliorée par l'ajout de compléments nutritifs comme la N-acétyl-cystéine, les acides oméga 3 (notamment [20]), des sels minéraux et certaines vitamines.

Les traitements par stimulation sont également un recours utile dans la DBR : l'électroconvulsivothérapie réduit le taux ces symptômes dépressifs de 70 p. 100 [16]. Enfin la stimulation cérébrale profonde (cingulaire) peut être réservée aux formes les plus réfractaires de DBR [11, 13].

CONCLUSION

Des travaux récents ont démontré que l'utilisation systématique par les cliniciens d'algorithmes décisionnels en comparaison à une modalité de traitement habituel (*treatment as usual*) améliore la prise

en charge globale des patients bipolaires [2]. Pourtant ces recommandations ont leurs propres limites et elles ne répondent pas à toutes les questions des cliniciens qui sont confrontés à des présentations cliniques du trouble et de réponses thérapeutiques très hétérogènes, en particulier lors des phases dépressives. Il conviendrait de compléter les données issues des essais cliniques par des données issues de cohortes pour aller vers une médecine personnalisée tenant compte plus spécifiquement des profils évolutifs de la maladie et des co-morbidités. Bien évidemment, aucune recommandation ne saurait répondre à la singularité de chaque situation clinique et ne saurait faire oublier l'expérience clinique dans la prise de décision.

RÉFÉRENCES

1. AHN YM, NAM JY, CULVER JL et al. Lamotrigine plus quetiapine combination therapy in treatment-resistant bipolar depression. *Ann Clin Psychiatry*, 2011, 23 : 17-24.
2. BAUER MS, BISWAS K, KILBOURNE AM. Enhancing multiyear guideline concordance for bipolar disorder through collaborative care. *Am J Psychiatry*, 2009, 166 : 1244-1250.
3. DIAZGRANADOS N, IBRAHIM L, BRUTSCHE NE et al. A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2010, 67 : 793-802.
4. GITLIN M. Treatment-resistant bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 2006, 1 : 227-240.
5. GOLDBERG JF, HARROW M. A 15 year prospective follow-up of bipolar affective disorders : comparison with unipolar non psychotic depression. *Bipolar Disord*, 2011, 13 : 155-163.
6. GOLDBERG JF, PERLIS RH, BOWDEN CL et al. Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder : findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry*, 2009, 166 : 173-181.
7. GOLDBERG JF, PERLIS RH, GHAEMI S et al. Adjunctive antidepressant use and symptomatic recovery among bipolar depressed patients with concomitant manic symptoms : findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2007, 164 : 1348-1355.
8. GRUNZE H, KASPER S, GOODWIN G et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, part III : maintenance treatment. *World J Biol Psychiatry*, 2004, 5 : 120-135.
9. HENRY C, M'BAÏLARA K, LÉPINE JP et al. Defining bipolar mood states with quantitative measurement of inhibition/activation and emotional reactivity. *J Affect Disord*, 2010, 127 : 300-304.
10. HENRY C, M'BAÏLARA K, POINSOT R et al. Evidence for two types of bipolar depression using a dimensional approach. *Psychother Psychosom*, 2007, 76 : 325-331.

11. HOLTZHEIMER PE, KELLEY ME, GROSS RE et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant unipolar and bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2012, *69* : 150-158.
12. JUDD LL, SCHEFFLER PJ, AKISKAL HS et al. Residual symptom recovery from major affective episodes in bipolar disorders and rapid episode relapse/recurrence. *Arch Gen Psychiatry*, 2008, *65* : 386-394.
13. LIPSMAN N, MCINTYRE RS, GIACOBBE P et al. Neurosurgical treatment of bipolar depression : defining treatment resistance and identifying surgical targets. *Bipolar Disord*, 2010, *12* : 691-701.
14. VAN DER LOOS MLM, MULDER PGH, HARTONG EGTM et al. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression : a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 2009, *70* : 223-231.
15. MALHI GS, TANIUS M, GERSHON S. The lithiummeter : a measured approach. *Bipolar Disord*, 2011, *13* : 219-226.
16. MEDDA P, PERUGI G, ZANELLO S et al. Comparative response to electroconvulsivotherapy in medication-resistant bipolar I patients with depression and mixed state. *J ECT*, 2010, *26* : 82-86.
17. NICE, Bipolar disorder. NICE 2006 (<http://www.nice.org.uk/>).
18. PACCHIAROTTI I, MAZZARINI L, COLOM F et al. Treatment-resistant bipolar : towards a new definition. *Acta Psychiatr Scand*, 2009, *120* : 429-440.
19. SARRIS J, MISCHOULON D, SCHWEITZER I. Omega-3 for bipolar disorder : meta-analyses of use in mania and bipolar depression. *J Clin Psychiatry*, 2012, *73* : 81-86.
20. SARRIS J, MISCHOULON D, SCHWEITZER I. Adjunctive nutraceuticals with standard pharmacotherapies in bipolar disorder : a systematic review of clinical trials. *Bipolar Disord*, 2011, *13* : 454-465.
21. SEVERUS WE, KLEINDIENST N, EVONIUK G 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* : 466-470.
22. SMITH LA, CORNELIUS V, WARNOCK A et al. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder : a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disord*, 2007, *9* : 394-412.
23. TOHEN M, FRANK E, BOWDEN CL 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* : 453-473.
24. YATHAM LN, KENNEDY SH, SCHAFFER A 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* : 225-255.
25. YATHAM LN, CALABRESE JR, KUSUMAKAR V. Bipolar depression : criteria for treatment selection, definition of refractoriness, and treatment options. *Bipolar Disord*, 2003, *5* : 85-97.
26. YOUNG AH, MCELROY SL, BAUER M 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* : 150-162.

TRAITEMENT DE MAINTENANCE DES TROUBLES BIPOLAIRES

.....

**T. Mauras, M. Masson
et C. Gay**

Le trouble bipolaire a longtemps été présenté comme la succession dans le temps d'épisodes thymiques de polarité inversée, entrecoupés de périodes d'euthymie. Cette description, véridique à certains égards, met l'accent sur le traitement des phases aiguës. L'intervalle libre de tout symptôme est un mythe, le pronostic de la pathologie se trouve moins dans le traitement des phases aiguës que dans la gestion des périodes d'équilibre et la prophylaxie de nouveaux épisodes. Chaque période du trouble bipolaire possède ses caractéristiques propres et répond à des objectifs de traitement différents. En cas de réponse thérapeutique, la définition de la phase aiguë d'un épisode thymique est arbitrairement limitée entre 6 à 12 semaines et vise un retour à l'euthymie. Le traitement de consolidation concerne la fragile période des six premiers mois. On parlera ensuite de traitement de maintenance. Les thymorégulateurs sont l'apanage du traitement de maintenance. Pour autant, en donner une définition reste un exercice périlleux. Pour la plupart des auteurs [14], un thymorégulateur est une médication qui doit démontrer une efficacité curative et prophylactique. Dans cette acception, seul le lithium et certains anticonvulsivants (lamotrigine, valproate, carbamazépine) ont apporté des résultats convaincants. En l'état actuel de connaissances scientifiques [8, 38], les neuroleptiques dont l'utilisation dans les phases aiguës ou de consolidation trouvent une indication bénéfique ne devraient pas être considérés comme des thymorégulateurs au sens strict. À

l'inverse, le lithium, dont le volume de prescription chute au profit d'autres molécules, reste depuis plus de 60 ans le thymorégulateur avec la plus probante efficacité [17].

PROPOSITIONS THÉRAPEUTIQUES

Remarques générales

Prendre en charge un patient souffrant d'un trouble bipolaire demande du temps, celui de l'alliance thérapeutique, d'une stabilité, qui est devenue bien souvent pour le patient une notion abstraite. Il est fondamental de mettre en lumière et de travailler les croyances erronées sur la pathologie, ainsi que les logiques qui les maintiennent (généralisation, pensée en tout ou rien, perte du sentiment d'efficacité personnelle). Il est tout aussi important pour le patient et son thérapeute de bien reconnaître les symptômes précurseurs d'un épisode qui sont propres à chaque individu en termes d'expression (insomnie, irritabilité, pleurs) que de durée (certains patients présentent des rechutes extrêmement brutales, par effet *on-off*). Le thérapeute a la charge de se souvenir et de comparer, d'intervenir ou de rassurer : de faire des choix prudents

basés sur des informations insuffisantes afin de ne pas prescrire des thérapeutiques inutiles et de ne pas laisser l'amorce d'une récédive se constituer. Un suivi régulier, puis rapproché dans les périodes difficiles, est l'allié nécessaire de ces délicates situations, un journal dans lequel le patient rapporte quotidiennement son humeur un précieux repère.

Compte tenu de la fréquence des rechutes (< 6 mois), il est difficile de juger de l'efficacité du traitement choisi dans ce délai. À nouveau, c'est après plusieurs mois (au moins un an), idéalement 2 ou 3 ans que l'on pourra réellement avoir une idée précise de l'effet prophylactique de la ligne de traitement adoptée et de sa tolérance.

Les propositions thérapeutiques suivantes sont la synthèse des recommandations et littérature internationales [15, 20, 41] sur le traitement médicamenteux des troubles bipolaires. Ces données ont le mérite d'exister et de pouvoir façonner un argumentaire thérapeutique. Pour autant, elles sont parfois loin de nos cadres quotidiens de prescription. Rares sont les patients en monothérapie, sans autres co-morbidités psychiatriques associées ou présentant une symptomatologie modérée. Nous avons donc voulu y apporter des avis d'experts qui, en perdant en reproductibilité, y gagnent en « pratique de terrain ». C'est aussi cette expérience clinique qui nous avons voulu collecter et partager.

Trouble bipolaire de type I

Le trouble bipolaire de type I reste l'archétype du trouble de l'humeur et celui pour qui la lithothérapie doit être systématiquement envisagée en première intention. Une intolérance individuelle, la persistance de symptômes résiduels importants ou de nombreuses rechutes font vérifier l'observance, éventuellement prescrire des thérapeutiques adjuvantes, puis à regret changer de thymorégulateur. Certains facteurs sont prédictifs d'une bonne réponse au lithium [22]. En premier lieu, la séquence évolutive manie-dépression-intervalle libre, un âge moyen (25-30 ans) au début de la pathologie, un antécédent de bonne réponse thérapeutique à la lithothérapie en apparemment. À l'inverse, un nombre important d'hospitalisations antérieures, un schéma de type dépression-manie et des cycles très rapprochés sont des facteurs prédictifs de mauvaise réponse thérapeutique.

La cible de la concentration plasmatique du lithium dépend de la phase de la maladie et de la prédominance

de la polarité au cours du temps. L'utilisation d'outil analogique comme le *lithiumeter* de G. Malhi [28], reproduit au chapitre 57 permet une représentation simple, communicable au patient. En période d'euthymie, lors de l'initiation du traitement, la posologie permettant une concentration plasmatique de 0,6 à 0,8 mmol/l est le meilleur compromis efficacité/effets indésirables. Si le patient présente une pathologie à polarité maniaque, la concentration recherchée est entre 0,6 et 1 mmol/l tandis qu'elle est entre 0,4 et 0,8 mmol/l pour la polarité dépressive.

Polarité maniaque prédominante

Lors d'un épisode maniaque inaugurant un trouble bipolaire, le lithium est le traitement de maintenance ayant montré la plus grande efficacité prophylactique et sera prescrit en première intention [41]. En cas d'intolérance, le choix de l'acide valproïque paraît être le plus judicieux en termes de rapport efficacité/effets indésirables, suivi de l'aripiprazole et de l'olanzapine, dont le profil des effets indésirables en limite l'utilisation en première intention. En cas de difficulté d'équilibration au cours du temps, certaines associations sont utilisées avec profit. La plus couramment prescrite est une lithothérapie associée à un anticonvulsivant (acide valproïque ou carbamazépine) ou à un antipsychotique de deuxième génération (aripiprazole ou olanzapine). Cependant, selon une récente étude [24], l'association lithium-acide valproïque n'était pas plus efficace que la prescription de lithium seul dans la prévention d'une rechute à 2 ans. Le recours à l'électroconvulsivothérapie de maintenance (1 par mois environ) prolongeant une cure bien conduite présente souvent un rapport efficacité/tolérance plus favorable que de nombreuses associations, particulièrement chez le sujet âgé [22].

Polarité dépressive prédominante

Une littérature de plus en plus riche fait état des bénéfices de la lamotrigine dans le trouble bipolaire [34]. Présentant un faible effet antimaniaque, la lamotrigine s'impose actuellement comme le thymorégulateur rivalisant avec l'effet préventif du lithium pour les rechutes dépressives [13]. Elle possède un meilleur profil de tolérance pouvant la faire prescrire en première intention dans ce cadre. Hormis quelques céphalées transitoires, la lamotrigine est très bien tolérée. La seule précaution à prendre est l'évaluation du

risque d'apparition d'une éruption cutanéomuqueuse, rare mais potentiellement gravissime (syndrome de Stevens-Johnson) [4]. Cette réaction immuno-allergique est estimée à 1 pour 5 000 patients traités pour épilepsie, cette incidence étant probablement moindre étant donné l'augmentation progressive de la titration et la plus faible posologie employée en psychiatrie.

Il est important de bien reconnaître les signes de gravité d'une éruption cutanée, car les manifestations bénignes liées à la lamotrigine sont fréquentes (2 à 5 p. 100 de plus que le placebo) et, mis à part une augmentation plus progressive et un renforcement de la surveillance, ne devraient pas faire interrompre la prescription. Les signes qui devront faire craindre une complication et motiver un avis dermatologique avec admission en urgence dans une unité de soins somatiques intensifs sont les suivants : l'aspect purpurique des lésions (ne s'effaçant pas à la vitropression), leur caractère extensif et confluent, se situant particulièrement dans le cou et sur le haut du tronc, touchant les muqueuses (faire ouvrir la bouche, s'enquérir des muqueuses, notamment génitales) avec des manifestations systémiques (fièvre, malaise générale, adénopathies, etc.). À l'inverse, une éruption survenant typiquement entre les 10 et 14 jours, non purpurique, ponctiforme, non confluent et sans signes systémiques, pourra être diagnostiquée comme bénigne. La titration de la lamotrigine sera alors suspendue et un traitement symptomatique prescrit (antihistaminique comme l'hydroxyzine 25 mg 3 fois par jour et/ou une corticothérapie locale pour le prurit comme désonide pommade, 1 à 2 applications par jour). La surveillance sera rapprochée, particulièrement lors de la reprise de la titration, et le patient instruit des signes de gravité et de la nécessité de consulter en urgence le cas échéant.

En association, le lithium et la lamotrigine semblent être la co-prescription la plus efficace et la mieux tolérée [12]. Lamotrigine et acide valproïque peuvent aussi être associés [10], mais en deuxième intention et en prenant en compte que l'acide valproïque diminue l'élimination de la lamotrigine. Sa titration se fait alors obligatoirement plus progressivement ; la posologie initiale et finale doit être réduite de moitié et le recours à des dosages plasmatiques plus fréquents est conseillé.

L'adjonction des antidépresseurs doit être utilisée autant que nécessaire mais limitée dans le temps. Une double thymorégulation (lithium, lamotrigine) peut être dans ce cas bénéfique.

Trouble bipolaire de type II

La prédominance des épisodes dépressifs dans le trouble bipolaire de type II le rapproche cliniquement d'un trouble dépressif récurrent. Cependant, le profil évolutif en termes de pronostic diffère. Certaines études avancent même l'idée que le trouble bipolaire de type II est plus délétère que le type I, avec une surmortalité en lien avec le plus grand nombre de suicides [19]. Cette surmortalité par suicide, qui s'ajoute aux retentissements socioprofessionnels, nécessite une évaluation prudente et un choix de thymorégulation adaptée. Peu d'études permettent d'orienter le choix du thymorégulateur dans le trouble bipolaire de type II [39]. Le lithium est classiquement retenu dans ce contexte, mais les données de la littérature proviennent essentiellement d'études d'observation. En revanche, la lamotrigine est le seul thymorégulateur ayant démontré dans une étude contrôlée une bonne efficacité à 6 mois dans la dépression bipolaire de type II [3]. Sa très bonne tolérance en fait un traitement de premier choix dans cette indication.

En cas d'efficacité insuffisante en monothérapie, la bithérapie la plus logique et la moins coûteuse en effets indésirables est l'association lithium-lamotrigine. En cas d'intolérance, l'acide valproïque peut être essayé avec l'une des deux molécules, en respectant la réduction de posologie initiale avec la lamotrigine.

Le cas des cycles rapides

Les cycles rapides posent un problème majeur en clinique parce qu'extrêmement invalidants et déstabilisants pour le patient. La thérapeutique efficace reste malheureusement insuffisante [33]. La plupart des travaux s'accordent pour donner un avantage aux anticonvulsivants dans cette indication. L'acide valproïque ou la carbamazépine, voire dans certains cas leur association, représente la première ligne de traitement proposée malgré des résultats décevants. Cependant, le problème des cycles rapides semble être moins la phase de maintenance que celle de retour à l'euthymie. Il est important de souligner que des avis d'experts rapportent des résultats satisfaisants d'une cure d'ECT bien conduite (augmentation progressive de l'intensité, plutôt en unilatéral) et surtout prolongée, l'efficacité thérapeutique étant décalée dans le temps. En relais, une thymorégulation par antipsychotiques, et pour certains par clozapine, serait la solution optimale [37].

Arrêt et changement de thymorégulateur

L'arrêt d'un thymorégulateur se rencontre dans deux cadres distincts. Cette question se pose avec justesse si le diagnostic de bipolarité est incertain. En fonction des données d'anamnèse et du suivi, un patient devrait être référencé selon une échelle quantifiant l'incertitude du diagnostic de bipolarité et la prescription d'un thymorégulateur reconsidérée. Dans le cas d'un patient nécessitant un thymorégulateur, une demande d'arrêt doit être entendue et ce partage d'ambivalence compris comme une preuve de confiance dans la relation thérapeutique. Elle doit déboucher sur une analyse fonctionnelle précise des circonstances ayant amené ce questionnement. Est-ce la gestion des effets indésirables qui n'est pas optimale ? Un regard sociétal ou des proches qui devient trop pesant ? Une croyance erronée autour du médicament (dépendance) ou plus simplement l'annonce d'un signe avant-coureur d'un épisode thymique ? Dans le cas d'un trouble bipolaire avéré, la thymorégulation s'envisage sur plusieurs années et bien souvent à vie. Il faut rappeler les efforts et la patience que le patient a fourni pour réussir à aménager un équilibre d'ailleurs souvent précaire. La mise à jour des causes et conséquences de cette ambivalence permet le plus souvent d'en trouver une solution et peut éviter un arrêt. Le cas échéant, le thérapeute se doit d'avertir des conséquences positives et négatives d'un arrêt (« discuter l'ambivalence »), énoncer clairement son désaccord, mais néanmoins accompagner le patient dans son choix.

L'autre situation, de plus en plus fréquente, est la nécessité de suspendre un traitement en cas d'impossibilité de gestion des effets indésirables ou par une co-morbidité somatique rendant sa prescription périlleuse (c'est le cas des modifications pharmacocinétiques en lien avec une insuffisance hépatique ou rénale). En pratique, c'est souvent l'arrêt d'une lithiothérapie qui pose problème devant l'apparition d'une insuffisance rénale. L'arrêt du lithium s'accompagne le plus souvent d'une rechute dans les mois qui suivent. La compréhension de ce mécanisme reste inconnue, mais pourrait être en lien avec le potentiel neuroprotecteur du lithium [27]. Dans ce cas précis, nous ne pouvons que recommander au clinicien de faire le maximum, après avis néphrologique, pour garder la lithiothérapie, même à posologie très faible [30]. L'insuffisance rénale dont l'étiologie est une néphropathie interstitielle par lithiothérapie pourrait avoir été surestimée. Le

choix de l'éviction du lithium doit donc être obligatoirement discuté avec le néphrologue. Dans le cas d'une indication d'arrêt, en accord avec le néphrologue, la prescription de lithium à dose très faible garderait un effet protecteur. À titre d'exemple, un comprimé de carbonate de lithium tous les 2 ou 3 jours pourrait être conseillé avec une surveillance biologique rapprochée (bimensuelle par exemple). Cette prescription peut s'accompagner d'une autre thymorégulation. Dans le cas d'un sujet âgé, cet arrêt coïncidant avec une évolution de la pathologie favorisant les épisodes thymiques dépressifs, la lamotrigine est souvent le thymorégulateur retenu. Dans un contexte de co-morbidités somatiques, l'indication d'ECT de maintenance peut représenter une alternative judicieuse.

TRAITEMENTS ADJUVANTS

Il arrive qu'une bithérapie, voire une trithérapie thymorégulatrice, soit insuffisante pour assurer une euthymie sur le long cours. Les traitements suivants sont considérés avoir un effet bénéfique sur la prophylaxie de nouveaux épisodes.

Électroconvulsivothérapie (ECT)

Au cours des cinquante dernières années, le développement de nouvelles médications et leur utilisation rationnée ont conduit à une diminution du recours aux ECT. À l'inverse, les progrès réalisés en anesthésie ont rendu son utilisation moins traumatique et plus sûre. Sans représenter une thérapeutique de première intention, l'ECT reste une thérapeutique pertinente, trop souvent décriée [31]. L'induction de troubles cognitifs (amnésie rétrograde) est proportionnelle au nombre de séances par semaine. Cet effet indésirable peut rendre son utilisation inconfortable dans la phase d'attaque du traitement (quand les séances sont les plus nombreuses), mais tend à s'estomper lors d'un traitement de maintenance où les séances sont espacées en général de 2 à 6 semaines. Une stimulation temporelle unilatérale peut en limiter l'apparition. La fréquence des séances dépend de l'état thymique du patient et peut varier au cours du temps. Fréquemment, on retrouve une prescription médicamenteuse en complément des

ECT de maintenance. Il n'existe aucune contre-indication absolue d'association, mais la prescription d'anticonvulsivants (dont les benzodiazépines) est dans ce contexte plus difficile à manier. Au moment de la séance, le maintien du traitement à l'identique est sujet à débat. Certaines études font part d'un risque de complication (notamment de syndrome confusionnel plus important), d'autres d'une potentialisation bénéfique [16]. Une position intermédiaire consiste à simplement suspendre la prise du traitement de la veille au soir et du matin ; ceci est particulièrement justifié pour les patients prenant de la clozapine qui abaisse le seuil épileptogène. En résumé, les ECT restent un traitement de maintenance judicieux, probablement sous-utilisé. Les intolérances médicamenteuses majeures, un échappement thérapeutique, des cycles rapides représentent des indications privilégiées.

Place des antipsychotiques

Depuis une dizaine d'années, la prescription des antipsychotiques dans le cadre d'un trouble bipolaire s'est intensifiée. Quelques essais cliniques ont permis une extension de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France de certaines molécules jusqu'alors réservées aux pathologies psychotiques (aripiprazole, olanzapine, quétiapine). L'espérance d'une meilleure tolérance des neuroleptiques atypiques par rapport aux neuroleptiques classiques en explique aussi en partie les raisons. Toutefois, une littérature grandissante [23] rend compte d'une mauvaise tolérance des patients bipolaires aux antipsychotiques. Cette tolérance varie en fonction du profil spécifique de chaque molécule. Le syndrome métabolique iatrogène reste le plus emblématique [29] et touche plus d'un tiers des patients bipolaires. De plus, certaines études font part de l'augmentation de dyskinésies tardives chez le patient bipolaire. Le risque serait identique pour les neuroleptiques classiques ou de seconde génération [40] dans cette population et va poser un problème aux praticiens dans les années à venir. Les antipsychotiques ont toute leur place dans le cadre d'un traitement symptomatique d'un épisode maniaque. Certaines études amènent à penser qu'un trouble bipolaire de type I à prédominance maniaque répond favorablement à la prescription au long cours d'un antipsychotique. Toujours dans le cadre d'un traitement symptomatique, dans les dépressions résistantes à expression anxieuse ou délirante, la prescription à faible dose d'un antipsychotique est tout à fait bénéfique. Sur

le long terme, la pertinence de sa poursuite comme traitement de maintenance doit être soigneusement évaluée en regard des effets indésirables. De récentes études avec les neuroleptiques atypiques considérés comme bien tolérés (et ayant l'AMM) n'en recommandent pas la prescription sur le long cours [38].

Hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes périphériques (T_3 et T_4) sont impliquées dans la genèse de mouvements thymiques. Des symptômes dépressifs souvent assez frustes comme une asthénie, une hypersomnie, font partie des tableaux cliniques de l'hypothyroïdie mais aussi de l'hyperthyroïdie. L'interaction entre thymie et la glande thyroïde est inconnue. Pour certains, il s'agit d'un mécanisme central : les hormones thyroïdiennes augmentent la concentration de sérotonine cérébrale. Pour d'autres, l'effet est plus périphérique. Par l'augmentation du métabolisme, elles sont à l'origine d'une énergétisation aspécifique qui est bénéfique à l'humeur. Il existe une troublante prévalence d'anomalies du bilan plasmatique thyroïdien chez les patients bipolaires. Certaines études font part de 60 p. 100 des patients présentant une hypoactivité thyroïdienne s'exprimant par une concentration des T_3 - T_4 dans la fourchette physiologique basse et une TSH (*thyroid-stimulating hormone*) dans la fourchette haute. La supplémentation thyroïdienne semble être une stratégie bénéfique dans ce cas précis. Certaines études la justifient par un retour à l'euthymie plus rapide. Pour d'autres, cette supplémentation n'est positive qu'en potentialisant le traitement d'une dépression résistante ou de symptômes dépressifs résiduels. L'étiologie de ces hypothyroïdies physiologiques est inconnue mais pourrait être auto-immune comme en témoigne la prévalence plus élevée des auto-anticorps antithyroïdes chez les patients bipolaires. En cas de supplémentation, la T_3 (tri-iodothyronine) sera préférée et prescrite après un bilan cardiologique. La posologie est de 12,5 µg par jour, augmenté à 25 µg à J8 puis de 25 µg toutes les quinze semaines en fonction de la réponse clinique et de la tolérance. La posologie habituelle varie entre 25 et 175 µg avec une posologie moyenne autour de 100 µg [21]. Certaines études utilisant la T_4 (lévothyroxine), dépassent ces posologies (allant jusqu'à 500 µg) pour obtenir une concentration supraphysiologique qui devrait être réservée aux épisodes dépressifs sévères et résistants. Pour certains auteurs, la posologie recherchée est alors celle permettant une augmentation de plus de 50 p. 100 de la

concentration initiale en T_4 [18]. Rappelons que la demi-vie de ces hormones étant longue (6 à 7 jours), un dosage plasmatique ne sera pas réalisé avant 3 à 4 semaines. En cas d'échec, la décroissance devra être progressive pour éviter une hypothyroïdie iatrogène.

Agonistes dopaminergiques et psychostimulants

Les agonistes dopaminergiques (pramipexol, 0,125 mg 3 fois par jour avec augmentation progressive jusqu'à 1 à 3 mg/j) et les psychostimulants (méthylphénidate, 5 mg, puis augmentation progressive jusqu'à 20 mg en 2 prises, matin et midi) sont occasionnellement utilisés en traitement adjuvant dans les dépressions unipolaires et bipolaires. Il existe un manque de données [1, 26] concernant leur effet positif en tant que traitement de maintenance dans le trouble bipolaire. Néanmoins, la prédominance des symptômes dépressifs résiduels au cours du temps pose la question de leurs prescriptions. Il semble que leur action soit peu spécifique, ciblant le ralentissement psychomoteur pour les agonistes dopaminergiques ; l'anergie et les troubles cognitifs pour les psychostimulants. Notons que le méthylphénidate est inscrit sur la liste des stupéfiants et sa délivrance en suit donc les règles spécifiques.

Compléments nutritionnels

Il existe une vaste littérature étudiant l'impact de compléments nutritionnels sur les troubles de l'humeur.

Les omégas 3 (acide eicosapentaénoïque [EPA] et acide docosahexaénoïque [DHA]) sont des acides gras polyinsaturés à longues chaînes, synthétisés en petite quantité par l'organisme à partir d'acides gras essentiels (acide linoléique) dont l'apport limite la production. Plusieurs études font part du potentiel neuroprotecteur [32] des omégas 3 dans les troubles de l'humeur. Deux études contrôlées chez les bipolaires font état d'un taux de rechute moins élevé dans le groupe supplémenté versus placebo à 4 semaines et 3 mois. Compte tenu du bon profil de tolérance, de nombreux cliniciens recommandent à leurs patients l'adjonction de gélules d'huile de poisson ou d'EPA. Par ailleurs de récentes méta-analyses [36] mettent en avant le rôle essentiel de l'EPA dans ces omégas 3. Dans les compléments disponibles, la proportion

d'EPA devrait être supérieure à 60 p. 100 du total et son apport compris entre 200 et 2 200 mg/j. Il est important de vérifier auprès du patient que cette prescription ne soit pas comprise comme une substitution d'un thymorégulateur, mais bien d'un complément pouvant être utile pour renforcer la prévention des rechutes. Notons que leur non-remboursement rend parfois leur utilisation plus délicate. Dans tous les cas, une alimentation enrichie en acides gras essentiels (poissons de mer froide comme le hareng, le maquereau, le saumon et les huiles de lin ou de noix) peut être conseillée.

Le millepertuis dont la molécule active est l'hypericum est un traitement actif dans le traitement des dépressions légères à modérées. Il a montré son efficacité contre placebo, mais pas contre antidépresseur. Son indication en tant que traitement de maintien reste limitée et ses multiples interactions incitent à la prudence.

Antagonistes glutamatergiques

Une littérature grandissante s'intéresse au potentiel antidépresseur des agents modulant la transmission glutamatergique comme la kétamine. Ses molécules sont prometteuses dans le traitement des dépressions résistantes, notamment bipolaires [42]. Une récente étude ouverte met en avant le rôle prophylactique des rechutes de la mémantine comme thérapeutique adjuvante dans le traitement de maintenance, en cas de polarité maniaque prédominante. Bien qu'encourageant, ces résultats doivent être confirmés par des études contrôlées.

PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont responsables en grande partie de la mauvaise compliance au traitement qui reste pour beaucoup d'auteurs la cause première d'une efficacité thérapeutique insatisfaisante (Tableau 55-II). On estime à plus du tiers [25] des patients bipolaires dont la compliance aux médicaments est partielle. Repérer et prendre en charge les effets indésirables sont deux enjeux pronostiques majeurs.

Prise en charge des effets indésirables des thymorégulateurs

Prise de poids

Les psychotropes sont une des classes pharmacologiques induisant les prises de poids les plus importantes. Il existe une corrélation entre prise de poids et difficulté à maintenir l'euthymie sur le long terme. D'emblée, il est important de souligner que la polymédication est un important facteur favorisant la prise de poids. Toute thérapeutique hors thymorégulation (neuroleptiques, antidépresseurs, antihistaminiques) doit être soigneusement évaluée. Le lithium et l'acide valproïque sont les thymorégulateurs qui sont associés en moyenne avec la prise de poids la plus importante. Sous lithiothérapie, elle est estimée à 2,5 kg et toucherait 20 p. 100 des patients. Pour l'acide valproïque, une étude rétrospective chez 70 patients épileptiques retrouve, pour 71 p. 100 d'entre eux, une prise de poids de plus de 5 p. 100 de leur poids initial. Contrairement aux idées reçues, la prise de poids était plus fréquente chez les sujets dont l'IMC (indice de masse corporelle) était initialement normal. La carbamazépine serait moins responsable de prise de poids que les autres thymorégulateurs [9]. De même, la lamotrigine présenterait un profil métabolique beaucoup moins risqué même si les études sont insuffisantes.

Dans tous les cas, il est indispensable de prévenir le patient d'une éventuelle prise de poids. Une pesée est dans l'idéal mesurée en consultation et associée à une mesure du périmètre abdominal. Des conseils hygiéno-diététiques lui sont prodigués. Un exercice quotidien (marche 30 minutes à 1 heure par jour, monter les escaliers) est conseillé et une activité sportive (piscine, footing...) la bienvenue.

Déficit cognitif global

Il arrive assez souvent que les patients bipolaires rapportent des symptômes cognitifs comme des troubles de la concentration, de la mémorisation et la sensation d'un ralentissement global. Cependant, il est parfois difficile d'attribuer électivement ces symptômes à un effet indésirable des thymorégulateurs, tant ils sont proches des symptômes dépressifs résiduels. Cependant, d'anciennes observations de prescription de lithium chez le sujet sain font bien état de ce ralentissement global. En cas de doute, un

bilan neuropsychologique pourra être demandé avec bénéfice. L'évaluation des autres symptômes thymiques guideront le thérapeute dans la conduite à tenir. À nouveau, le lithium et l'acide valproïque sont les thymorégulateurs les plus souvent impliqués. La lamotrigine ne serait pas responsable de ce type d'effet indésirable.

Pour le lithium, la recherche d'une hypothyroïdie avérée ou infraclinique devra être conduite et éventuellement substituée. La recherche de la posologie la plus basse à même efficacité sera ensuite adoptée.

Insuffisance thyroïdienne

Il existe une forte prévalence d'anomalies thyroïdiennes chez les patients bipolaires, et ce, même en l'absence de traitement [5]. Il n'existe à ce jour aucune théorie valide pouvant expliquer cette corrélation. Cependant, la distribution des récepteurs aux hormones thyroïdiennes au niveau cérébral (notamment limbique) pourrait faire jouer un rôle dans le déclenchement et l'entretien de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien dans les troubles de l'humeur.

Le lithium possède un effet antithyroïdien qui est désormais bien documenté. Cependant les mécanismes en cause sont complexes et encore hypothétiques. Il semblerait que le lithium concentré dans la thyroïde diminuerait l'absorption d'iode nécessaire à la formation de la T_3 et T_4 . Il en résulte bien souvent une hypothyroïdie infraclinique (TSH normale et souvent dans la fourchette, T_4 basse) et parfois une véritable hypothyroïdie. Dans le cas d'une hypothyroïdie avérée (TSH haute, T_4 basse), un bilan étiologique (palpation, échographie, dosage des anticorps antiperoxydase et antithyroglobuline) sera pratiqué. En cas de bonne efficacité thymique, le lithium devrait être continué et, en relation avec le médecin généraliste, un traitement substitutif commencé (lévothyroxine, posologie initiale de 12,5 µg, à augmenter progressivement en fonction de l'âge et des antécédents cardiologiques).

Tremblements

Le lithium est le thymorégulateur (avec le valproate de sodium) qui induit le plus de tremblements [30]. La prévalence varie entre 4 et 65 p. 100 et est dose dépendante. Ce sont classiquement des tremblements d'attitude mais qui peuvent également survenir au repos. Rappelons que la majoration d'un tremblement est l'un des signes les plus précoces en cas de surdosage

TABLEAU 55-I. – Effets indésirables des traitements de maintenance.

<i>DCI</i>	<i>Dosage, fourchette thérapeutique</i>	<i>Effets indésirables à court terme Surveillance</i>	<i>Effets indésirables à long terme Surveillance</i>	<i>Précautions diverses</i>
Lithium	Bipolaire I prédominance maniaque : 0,6-1 mEq/l Prédominance dépressive : 0,4-0,8 mEq/l Bipolaire type II : 0,4-0,8 mEq/l	Fréquents : nausées, vomissements Rares : intolérance, surdosage Surveillance : clinique, lithiémie	Fréquents : prise de poids, tremblements, acné, syndrome polyuro-polydipsique Rares : surdosage, insuffisance thyroïdienne, insuffisance rénale Surveillance : poids (1 fois par mois, puis tous les 6 mois), tremblement, lithiémie (1 fois tous les 6 mois à 1 an lors de l'euthymie), créatininémie, calcémie et protéinurie sur échantillon 1 fois par an, TSH 1 fois par an	Associations déconseillées : diurétiques (↑), AINS (↑), tétracyclines (↑)
Acide valproïque	45-125 g/l	Fréquents : élévation des transaminases, céphalées, troubles digestifs, malformations fœtales Rares : hépatite cytolitique, pancréatite aiguë Surveillance : clinique, ASAT-ALAT, γ -GT-TP (J15, M1, M2, M3)	Fréquents : sédation, troubles cognitifs, tremblement, prise de poids, alopecie, syndrome des ovaires polykystiques, aménorrhée Rares : hépatite cytolitique, pancréatite aiguë Surveillance : poids (1 fois par mois puis tous les 6 mois), ASAT-ALAT, γ -GT-TP (1 fois tous les 6 mois puis une fois par an), β -hCG	Contraception obligatoire Contre-indications : antécédents d'hépatite aiguë ou chronique
Carbamazépine	4-12 g/l	Fréquents : troubles digestifs, leucopénie, élévations des transaminases, éruption cutanée Rares : syndrome de Lyell, hépatite cytolitique Surveillance : NFS, ASAT-ALAT, γ -GGT-TP, β -hCG, ionogramme (1/15 pendant 3 mois)	Fréquents : leucopénie, troubles cognitifs, sédation Rares : ataxie, syndrome de Lyell Surveillance : NFS, ASAT-ALAT, γ -GT-TP, β -hCG, ionogramme (1 fois tous les 3 mois)	Fort inducteur enzymatique (notamment contraceptifs) Vérifier les interactions
Lamotrigine	2-8 mg/l	Fréquents : éruption cutanée, céphalées Rares : syndrome de Lyell Surveillance : clinique (<i>voir</i> « Évaluation des risques »)	<i>Voir</i> « Prise en charge des effets indésirables pour une évaluation du risque de complication dermatologique »	
Olanzapine	Non disponible en routine	Fréquents : sédation, effets anticholinergiques, prise de poids, syndrome extrapyramidal Rares : trouble du rythme et de la conduction Surveillance : ECG initial, poids, TA-FC, glycémie à jeun et exploration des anomalies lipidiques à J0 et M3	Fréquents : prise de poids, syndrome métabolique, sédation, hyperprolactinémie Surveillance : TA-FC, poids, glycémie, EAL (1 fois par an)	

(suite)

TABLEAU 55-I. – (suite).

DCI	Dosage, fourchette thérapeutique	Effets indésirables à court terme Surveillance	Effets indésirables à long terme Surveillance	Précautions diverses
Aripiprazole	Non disponible en routine	Fréquents : irritabilité, anxiété Rares : syndrome extrapyramidal, prise de poids, effets anticholinergiques Surveillance : ECG initial, poids, TA-FC, glycémie à jeun et exploration des anomalies lipidiques à J0 et M3	Rares : prise de poids, syndrome métabolique, sédation, hyperprolactinémie Surveillance : TA-FC, poids, glycémie, EAL (1 fois par an)	
Quétiapine	Non disponible en routine	Fréquents : sédation, effets anticholinergiques, prise de poids, syndrome extrapyramidal Rares : troubles du rythme et de la conduction Surveillance : ECG initial, poids, TA-FC, glycémie à jeun et exploration des anomalies lipidiques à J0 et M3	Fréquents : prise de poids, syndrome métabolique, sédation, hyperprolactinémie Surveillance : TA-FC, poids, glycémie, EAL (1 fois par an)	

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase, DCI : dénomination commune internationale ; EAL : exploration d'une anomalie lipidique ; ECG : électro-cardiogramme ; FC : fréquence cardiaque ; γ -GT : γ -glutamyl

transpeptidase ; β -hCG : hormone gonadotrophique chorionique ; NFS : numération-formule sanguine ; TA : tension artérielle ; TP : taux de prothrombine ; TSH : thyroïdostimuline.

et un dosage en urgence sera pratiqué au moindre doute. Une modification (aggravation, changement de fréquence) d'un tremblement avec l'âge fera poser la question d'une réévaluation de la posologie et écarter un diagnostic différentiel (syndrome parkinsonien en lien avec l'apparition d'une maladie de Parkinson ou iatrogène notamment avec le lithium). En cas de tremblement invalidant, la posologie efficace la plus basse sera recherchée en privilégiant la forme à libération prolongée. Enfin, la prescription d'un bêta-bloquant non sélectif à faible posologie (30-80 mg) comme le propranolol en 1 à 2 prises par jour sera proposé.

L'acide valproïque est responsable de l'apparition de tremblement dans environ 10 p. 100 des cas. La prise en charge consiste également en une diminution de la posologie et éventuellement de la prescription d'un bêtabloquant.

Troubles ioniques

Une récente méta-analyse [30] rapporte le manque de surveillance de la calcémie chez les patients sous lithiothérapie. Une hypercalcémie provoquée par une

hyperparathyroïdie serait assez fréquente. Les auteurs de cette publication recommandent d'ajouter une calcémie au bilan initial et de surveillance (ainsi qu'une albuminémie afin de calculer la calcémie corrigée). Une anomalie du bilan calcique doit entraîner des examens complémentaires en collaboration avec le médecin généraliste.

Effets indésirables liés aux antipsychotiques

La poursuite d'un antipsychotique lors de la phase de maintenance expose le patient bipolaire à de nombreuses perturbations métaboliques dont le syndrome métabolique. Il est 2 à 3 fois plus fréquent chez les patients bipolaires en comparaison de la population générale [23] et la prescription des antipsychotiques en est l'étiologie principale. Intriqué à ce syndrome métabolique, la prise de poids est constante mais variable en fonction des molécules prescrites. Le changement du profil lipidique consiste généralement en une augmentation des triglycérides et du HDL-cholestérol. Pour le métabolisme des glucides, on retrouve une insulino-résistance avec l'apparition

de diabète de type 2 induit. Quand la prescription en traitement de maintenance est obligatoire, une prise en charge diététique est indiquée. La prescription d'une statine et de metformine sera discutée.

Concernant le risque de dyskinésie tardive, il semblerait, selon une récente étude prospective, que le risque avec les neuroleptiques atypiques pour les patients bipolaires ait été sous-évalué et serait identique aux neuroleptiques classiques [40].

Prise en charge des dysfonctionnements sexuels

Généralement sous-évaluées, les dysfonctionnements sexuels représentent une souffrance importante dans le quotidien des patients stabilisés. L'origine des troubles est souvent polyfactorielle. Des éléments psychologiques comme une angoisse de performance doivent être recherchés. Chez l'homme de plus de 50 ans présentant un dysfonctionnement érectile, une origine organique devra être éliminée (bilan cardiologique). Lorsque le patient est en couple, il est souhaitable de recevoir, lors d'une consultation dédiée, les deux partenaires. Si une origine iatrogène est suspectée, une diminution du traitement peut être envisagée. En cas d'échec, la prescription d'un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 comme le tadalafil à 5 à 10 mg avant un rapport sexuel est souvent bénéfique. Cette prescription se fera après un bilan vasculaire cardiologique.

POPULATIONS PARTICULIÈRES

Sujets vieillissants

Il n'existe pas de consensus pour définir le sujet âgé. Arbitrairement, certaines études retiennent l'âge de 60 ans. Seuil symbolique, il a le mérite de rappeler au clinicien de reconsidérer la prescription à partir de cet âge. Néanmoins, l'état général et la présence d'autres pathologies sont des critères d'évaluation primordiaux pour la prescription du sujet vieillissant. Peu de données existent pour le traitement des patients bipolaires avançant en âge [2]. L'efficacité des traitements ne semble pas diminuée. En revanche, il existe de grandes modifications pharmacocinétiques liées au vieillissement et aux

éventuelles co-morbidités somatiques associées. Ces changements se traduisent par une nécessaire adaptation de la posologie afin d'éviter tout surdosage et de limiter les effets indésirables. En premier lieu, il faut se rappeler que l'initiation d'un traitement ou son augmentation seront toujours plus progressive chez le sujet âgé. Deuxième point fondamental, la polymédication multiplie le risque d'effets secondaires. Tout traitement n'ayant pas fait la preuve de son efficacité doit être arrêté.

Pour le lithium, en comparaison du sujet plus jeune une diminution de 25 à 50 p. 100 de la posologie est recommandée [35]. En terme d'efficacité/tolérance, la concentration plasmatique optimale serait comprise entre 0,4 et 0,7 mEq/l [2]. Concernant sa tolérance, en plus des effets indésirables habituels, il est important de souligner la fréquence des syndromes confuso-délinquants. Par ailleurs, compte tenu d'une majoration des troubles de la conduction et du rythme cardiaque, un suivi électrocardiographique répété est recommandé. Concernant l'acide valproïque, sa fixation aux protéines plasmatiques est moindre avec l'âge, ce qui augmente sa concentration active, justifiant une diminution de la posologie. Certains auteurs suggèrent de se référer aux dosages plasmatiques qui devraient être compris entre 65 et 90 mg/l [7]. L'acide valproïque est un inhibiteur enzymatique qui augmente la concentration de certains médicaments dont la warfarine. La prescription de cet anticoagulant (fréquente chez le sujet âgé) doit conduire à des dosages plus fréquents et une collaboration étroite avec le médecin généraliste.

Tout au long du suivi, un examen soigneux recherchera particulièrement des troubles cognitifs, une sédation ou des troubles végétatifs (comme une hypotension orthostatique) qui sont fréquents lors des polymédications.

Projet de grossesse

La grossesse est un défi dans la prise en charge des patientes bipolaires. Événement heureux, il représente un facteur de déstabilisation thymique. Contrairement aux idées reçues, la période de la grossesse n'est pas protectrice pour toutes les femmes, certaines présentant un plus fort taux de rechute. Dans tous les cas, le post-partum est indéniablement un moment à risque pour une décompensation. Le clinicien accompagne tout projet de grossesse en conseillant à sa patiente d'en programmer la venue dans une période de stabilité thymique. La poursuite d'une thymorégulation se discute au

cas par cas [11]. Les anti-épileptiques sont arrêtés compte tenu du fort risque tératogène (8,7 p. 100 sur certaines méta-analyses), notamment d'anomalies du tube neural. Seule exception, la lamotrigine semble présenter une meilleure tolérance fœtale. Le lithium reste le thymorégulateur conseillé pendant la grossesse. Le risque de malformation cardiaque (syndrome d'Ebstein-Barr) en limitait l'interdiction au premier trimestre. Il semble que ce risque ait été surévalué et ne soit pas différent du risque de la population générale [30]. En cas de doute, une échographie à 16 semaines d'aménorrhée (SA) permet le dépistage de cette malformation. La lithothérapie tout au long de la grossesse est de plus en plus conseillée. Effectivement, la suspension du lithium au cours de la grossesse expose à un risque accru de rechute, notamment lié au post-partum. Le potentiel prophylactique du lithium prenant toute son envergure après plusieurs mois ou années, cet arrêt pour les sujets les plus à risque de rechute (maladie sévère, antécédent d'épisode thymique dans le post-partum) est à déconseiller. Cette décision est discutée et prise en concertation avec la patiente.

Allaitement

Il existe peu de données pour guider le clinicien pour les adaptations posologiques lors de l'allaitement. Le lait maternel concentre la plupart des médicaments psychotropes [6]. Cela est particulièrement observé pour le lithium (24 à 72 p. 100 des concentrations plasmatiques) et la lamotrigine, ce qui rend leur utilisation incompatible avec l'allaitement. À l'inverse, le faible passage dans le lait des anticonvulsivants comme l'acide valproïque ou la carbamazépine rendent leur prescription possible mais peut cohérente avec une grossesse qui se serait déroulée sous lithium.

Insuffisances rénale et hépatique

Une insuffisance rénale nécessite une adaptation posologique des traitements dont l'élimination est majoritairement urinaire. La fonction rénale peut être facilement estimée par la clairance de la créatinine à partir de la formule de Cockcroft pour les moins de 65 ans. Pour les patients plus âgés, le calcul par la formule MDRD (*modification of the diet in renal disease*) permet une meilleure estimation. Dans les deux cas, le résultat est exprimé en ml/min et on définit une insuffisance rénale modérée dans

l'intervalle 30-60 ml/min, sévère au-dessous. Dans tous les cas, un bilan étiologique et une prise en charge spécifique sont réalisés par un spécialiste. Le lithium est le seul thymorégulateur qui possède une élimination rénale majoritaire et nécessite un ajustement thérapeutique. Pour une insuffisance rénale modérée, la posologie sera réduite de moitié, soit en diminuant de moitié chaque prise (on obtient ainsi le même pic de concentration maximale) ou en prenant la même posologie, mais un jour sur deux. La première solution est la plus souvent pratiquée. Les contrôles de la lithiémie seront pratiqués plus régulièrement. L'élimination de l'acide valproïque et de la carbamazépine est peu affectée par la diminution de la fonction rénale. En cas de mauvaise tolérance, une diminution de 25 p. 100 de la posologie est recommandée. La lamotrigine ne serait pas affectée par une baisse de la fonction glomérulaire.

Il existe peu de données concernant les précautions d'usage en cas d'insuffisance hépatique. Cela tient à la difficulté d'estimer, d'une part, la gravité de l'insuffisance hépatique et, d'autre part, au fait que, même très réduit, le tissu hépatique continue à fonctionner relativement correctement. Il faut noter que l'effet de premier passage (métabolisation hépatique lors de l'ingestion orale) sera diminué en cas d'insuffisance. Seules les benzodiazépines à faible métabolisation hépatique seront utilisées (par exemple, oxazépam). Par ailleurs, lors d'une insuffisance hépatique, une hypo-albuminémie sévère est souvent associée. Les molécules qui se fixent sur les protéines plasmatiques comme l'acide valproïque et la carbamazépine ont alors une concentration plasmatique plus importante et leur posologie sera réduite. En cas d'insuffisance hépatique sévère, il est indispensable d'en référer à l'hépatologue avant tout changement médicamenteux.

CONCLUSION

L'impact psychique, sociofamilial et économique des phases aiguës et surtout des symptômes résiduels font reconnaître par l'Organisation mondiale de la santé le trouble bipolaire comme une des pathologies les plus invalidantes. Outre son diagnostic parfois difficile et les controverses sur ses limites nosographiques, son pronostic réside dans l'accompagnement au long cours par des professionnels sensibilisés et formés. L'objectif principal est de maintenir le plus longtemps et le plus souvent un état d'équilibre émotionnel, seul

garant d'un retour de liberté psychique. C'est au psychiatre qu'incombe la lourde charge de la coordination des soins de son patient, en passant par son acceptation et son engagement, soins qui seront les plus personnalisés possibles, non exclusifs mais incluant une nécessaire approche médicamenteuse dont nous avons essayé de dresser les grandes lignes.

RÉFÉRENCES

1. AIKEN CB. Pramipexole in psychiatry : a systematic review of the literature. *J Clin Psychiatry*, 2007, *68* : 1230-1236.
2. AZIZ R, LORBERG B, TAMPI R. Treatments for late-life bipolar disorder. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2006, *4* : 347-364.
3. CALABRESE JR, SUPPES T, BOWDEN CL et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 2000, *61* : 841-850.
4. CALABRESE JR, SULLIVAN JR, BOWDEN CL et al. Rash in multicenter trials of lamotrigine in mood disorders : clinical relevance and management. *J Clin Psychiatry*, 2002, *63* : 1012-1019.
5. CHAKRABARTI S. Thyroid functions and bipolar affective disorder. *J Thyroid Res*, 2011 : 306367.
6. CHAUDRON LH, JEFFERSON JW. Mood stabilizers during breastfeeding : a review. *J Clin Psychiatry*, 2000, *61* : 79-90.
7. CHEN ST, ALTSHULER LL, MELNYK KA et al. Efficacy of lithium vs. valproate in the treatment of mania in the elderly : a retrospective study. *J Clin Psychiatry*, 1999, *60* : 181-186.
8. CIPRIANI A, BARBUI C, SALANTI G et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania : a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 2011, *378* : 1306-1315.
9. COXHEAD N, SILVERSTONE T, COOKSON J. Carbamazepine versus lithium in the prophylaxis of bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 1992, *85* : 114-118.
10. FREEMAN MP, STOLL AL. Mood stabilizer combinations : a review of safety and efficacy. *Am J Psychiatry*, 1998, *155* : 12-21.
11. GALBALLY M, ROBERTS M, BUIST A. Mood stabilizers in pregnancy : a systematic review. *Aust NZ J Psychiatry*, 2010, *44* : 967-977.
12. GHAEMI SN, SCHRAUWEN E, KLUGMAN J et al. Long-term lamotrigine plus lithium for bipolar disorder : one year outcome. *J Psychiatr Pract*, 2006, *12* : 300-305.
13. GOLDSMITH DR, WAGSTAFF AJ, IBBOTSON T, PERRY CM. Lamotrigine : a review of its use in bipolar disorder. *Drugs*, 2003, *63* : 2029-2050.
14. GOODWIN FK, JAMISON KR. Manic-depressive illness : bipolar disorders and recurrent depression, New York, Oxford University Press, 2007, 1 264 pages.
15. GOODWIN GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder : revised second edition-recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*, 2009, *23* : 346-388.

16. HASKETT RF, LOO C. Adjunctive psychotropic medications during electroconvulsive therapy in the treatment of depression, mania, and schizophrenia. *J ECT*, 2010, *26* : 196-201.
17. HIRSCHOWITZ J, KOLEVZON A, GARAKANI A. The pharmacological treatment of bipolar disorder : the question of modern advances. *Harv Rev Psychiatry*, 2010, *18* : 266-278.
18. JOFFE RT. Hormone treatment of depression. *Dialogues Clin Neurosci*, 2011, *13* : 127-138.
19. JUDD LL, AKISKAL HS, SCHEFFLER PJ et al. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders : a prospective, comparative, longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*, 2005, *62* : 1322-1330.
20. KAHN DA, SACHS GS, PRINTZ DJ et al. Medication treatment of bipolar disorder 2000 : a summary of the expert consensus guidelines. *J Psychiatr Pract*, 2000, *6* : 197-211.
21. KELLY T, LIEBERMAN DZ. The use of triiodothyronine as an augmentation agent in treatment-resistant bipolar II and bipolar disorder NOS. *J Affect Disord*, 2009, *116* : 222-226.
22. KLEINDIENST N, ENGEL R, GREIL W. Which clinical factors predict response to prophylactic lithium ? A systematic review for bipolar disorders. *Bipolar Disord*, 2005, *7* : 404-417.
23. LIAUW SS, MCINTYRE RS. Atypical antipsychotic tolerability and switching strategies in bipolar disorder. *Expert Opin Pharmacother*, 2010, *11* : 2827-2837.
24. LICHT RW. A new BALANCE in bipolar I disorder. *Lancet*, 2010, *375* : 350-352.
25. LINGAM R, SCOTT J. Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*, 2002, *105* : 164-172.
26. LYDON E, EL-MALLAKH RS. Naturalistic long-term use of methylphenidate in bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 2006, *26* : 516-518.
27. MACHADO-VIEIRA R, MANJI HK, ZARATE Jr CA. The role of lithium in the treatment of bipolar disorder : convergent evidence for neurotrophic effects as a unifying hypothesis. *Bipolar Disord*, 2009, *11* : 92-109.
28. MALHI GS, TANIUS M, GERSHON S. The lithiumeter : a measured approach. *Bipolar Disord*, 2011, *13* : 219-226.
29. MCINTYRE RS, ALSUWAIDAN M, GOLDSTEIN BI et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid metabolic disorders. *Ann Clin Psychiatry*, 2012, *24* : 69-81.
30. MCKNIGHT RF, ADIDA M, BUDGE K et al. Lithium toxicity profile : a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 2012, *11* : 1-8.
31. PETRIDES G, TOBIAS KG, KELLNER CH, RUDORFER M. Continuation and maintenance electroconvulsive therapy for mood disorders : review of the literature. *Neuropsychobiology*, 2011, *64* : 129-140.
32. SARRIS J, MISCHOULON D, SCHWEITZER I. Omega-3 for bipolar disorder : meta-analyses of use in mania and bipolar depression. *J Clin Psychiatry*, 2012, *73* : 81-86.
33. SCHNECK CD. Treatment of rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 2006, *67* : 22-27.
34. SEO HJ, CHIESA A, LEE SJ. Safety and tolerability of lamotrigine : results from 12 placebo-controlled clinical trials

- and clinical implications. *Clin Neuropharmacol*, 2011, 34 : 39-47.
35. SPROULE BA, HARDY BG, SHULMAN KI. Differential pharmacokinetics of lithium in elderly patients. *Drugs Aging*, 2000, 16 : 165-177.
 36. SUBLETTE ME, ELLIS SP, GEANT AL, MANN JJ. Meta-analysis of the effects of eicosapentaenoic acid (EPA) in clinical trials in depression. *J Clin Psychiatry*, 2011, 72 : 1577-1584.
 37. SUPPES T, OZCAN ME, CARMODY T. Response to clozapine of rapid cycling versus non-cycling patients with a history of mania. *Bipolar Disord*, 2004, 6 : 329-332.
 38. TSAI AC, ROSENBLICH NZ, JUREIDINI JN et al. Aripiprazole in the maintenance treatment of bipolar disorder : a critical review of the evidence and its dissemination into the scientific literature. *PLoS Med*, 2011, 8 : e1000434.
 39. WONG MMC. Management of bipolar II disorder. *Indian J Psychol Med*, 2011, 33 : 18-28.
 40. WOODS SW, MORGENSTERN H, SAKSA JR et al. Incidence of tardive dyskinesia with atypical and conventional antipsychotic medications : prospective cohort study. *J Clin Psychiatry*, 2010, 71 : 463.
 41. YATHAM LN, KENNEDY SH, SCHAFFER A 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 : 225-255.
 42. ZARATE C, BRUTSCHE NE, IBRAHIM L et al. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression : a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry*, 2012, 71 : 939-946.

PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES AUX URGENCES

.....

J. de Carvalho et R. Lipson-Glick

Évoquer les particularités de l'urgence psychiatrique dans le trouble bipolaire va plus loin qu'un balayage complet de la clinique et des prises en charge spécifiques des phases aiguës.

Les évolutions majeures survenues ces vingt dernières années dans le domaine de la psychiatrie d'urgence ont durablement modifié la prise en charge des états de crise chez les patients bipolaires. C'est l'apparition de nouveaux modes de réponse à l'urgence qui ont transformé l'abord et la prise en charge de ces épisodes aigus. Quel que soit le lieu de prise en charge initiale, le clinicien qui accueille le malade bipolaire examine la nature de la crise, l'intensité de la symptomatologie, la qualité de l'alliance thérapeutique et le contexte environnemental. Ce dernier est de nature à totalement changer le type de prise en charge proposée : entourage familial, co-morbidités ou circonstances matérielles de survenue de la crise. Les réponses doivent prendre en considération tous ces éléments et s'intégrer, quels que soient les moyens mis en œuvre, dans une véritable intervention de crise.

ÉVALUATION DU CONTEXTE DE L'URGENCE

La demande et les circonstances

Tout clinicien prenant en charge des patients bipolaires se trouve un jour ou l'autre confronté à une urgence et doit savoir orienter le malade vers un lieu de prise en charge optimale : les situations à haut

risque comme l'état maniaque ou la crise suicidaire doivent être prises en charge aux urgences (idéalement psychiatriques).

La rencontre entre le patient et le clinicien peut être provoquée de plusieurs manières. Le patient peut déclencher l'intervention du psychiatre motivée par une demande plus ou moins précise. Lorsque l'entourage accompagne le patient en urgence, l'origine de la demande doit être discutée face au patient et servir d'outil pour évaluer la conscience du trouble. La situation est encore différente lorsque l'accès au patient est impossible parce qu'il est reclus, errant et refuse de consulter.

Dans tous ces cas, la réponse, quel que soit son auteur, ne peut être différée. Le sentiment d'urgence, du patient ou de son entourage, est un signal suffisant pour justifier l'évaluation.

Premier épisode et rechutes

Le premier épisode bipolaire comprend des difficultés diagnostiques et thérapeutiques. Il nécessite un examen clinique complet, associé à d'éventuels examens complémentaires. Le premier objectif est d'éliminer un trouble induit par une pathologie somatique (neurologique ou endocrinienne notamment). Certaines présentations doivent particulièrement attirer l'attention : un premier épisode tardif (après 40 ans), une installation brutale, une symptomatologie fluctuante, l'altération de la conscience et d'orientation, des hallucinations visuelles ou des constantes vitales perturbées. La prise de toxiques (cocaïne, cannabis, amphétamines notamment) doit être recherchée [26].

Il n'y a pas de consensus véritable quant aux autres examens complémentaires, hormis un bilan biologique standard et un dosage de toxiques. L'imagerie cérébrale doit être discutée, en particulier chez les patients âgés. Elle est rarement contributive dans les présentations typiques et peut en général être différée [46].

Dans ces contextes d'épisodes inauguraux, il est raisonnable de proposer une hospitalisation, quelle que soit l'intensité des troubles présentés [53].

Les visites fréquentes aux urgences, le *revolving door syndrome*, doivent faire l'objet d'une analyse attentive de la part des équipes d'urgences et en coopération avec l'équipe de soin d'aval prenant en charge le patient [18, 30].

Entourage

La rencontre de l'entourage est une des premières étapes de l'évaluation de la situation de crise.

La décision d'une hospitalisation sous contrainte implique, le plus souvent, la signature d'une demande par la famille. Lorsque l'état clinique le permet, l'hospitalisation et la demande du tiers peuvent être discutées face au patient et explicités comme une alliance entre le patient, la famille et le médecin, dans l'intérêt du malade.

Si une option ambulatoire est retenue, il faudra s'assurer de la qualité du système de support à la disposition du patient.

Situation sociale, précarité

Les situations de précarité sociale sont corrélées à une aggravation des troubles de l'humeur et de leurs co-morbidités, en particulier addictives [34]. L'évaluation du contexte de l'urgence bipolaire doit comporter une dimension d'évaluation sociale.

MOTIFS DE CONSULTATION AUX URGENCES ET PRISE EN CHARGE

Intervention en situation de crise

La psychiatrie d'urgence connaît depuis les vingt dernières années une évolution majeure : le passage d'un lieu de triage à une structure de soins [1]. Les services d'urgences psychiatriques ne se limitent plus

au rôle d'une porte d'entrée vers le système de soins psychiatriques. Ils proposent aujourd'hui une offre de soins variés : permanence téléphonique, consultation 24 heures sur 24, unités d'hospitalisation de crise, unités mobiles de crise, consultation post-urgence, présence aux urgences générales. Les contours précis de ces structures varient en fonction des lieux mais ont pour objectif constant de s'adapter aux territoires et populations servies [10].

La prise en charge du patient bipolaire aux urgences peut tirer avantage de ces différentes options thérapeutiques ; celles-ci offrent la souplesse nécessaire au traitement d'épisodes d'intensité et de gravité variables. L'accueil aux urgences débouche le plus souvent sur une proposition thérapeutique à chaque fois unique mais répondant à des objectifs simples : identifier les causes de la crise, évaluer l'état thymique, rechercher les co-morbidités, mobiliser les ressources du patient et celles de l'entourage, réinscrire le patient dans le parcours de soins.

Certains théoriciens de la crise ont proposé de modéliser les stratégies d'intervention et de prévention des situations d'urgence. Le *wellness action recovery plan* [12] est à ce titre remarquable.

Ses principes peuvent s'appliquer, quelle que soit la stratégie retenue, ambulatoire ou hospitalière. Les conditions de prise en charge et de résolution de la crise ont une influence sur la qualité de l'adhésion et de l'alliance thérapeutique futures avec le patient. La mise au point d'une réponse à l'urgence a un impact sur la décision du patient ou de son entourage à faire appel au système d'urgence lors d'une crise future. En ce sens, une intervention de crise efficace et rationnelle est de nature à améliorer le pronostic à court, mais aussi long terme.

États maniaques et mixtes

L'état maniaque constitue l'urgence psychiatrique par excellence et revêt plusieurs présentations cliniques. Le clinicien doit s'attacher à évaluer le niveau d'excitation et d'agitation, le contexte environnemental dans lequel il se trouve, la qualité de l'alliance qu'il peut sceller avec lui ainsi que son niveau d'*insight*.

Le premier abord doit être médical et viser à rechercher une cause déclenchante ou aggravante. L'évaluation fine des différents symptômes maniaques peut être aidée d'échelles quantifiant plus précisément l'excitation du malade. Des outils, habituellement utilisés en recherche, comme par exemple la *Young mania rating scale* peuvent avoir leur intérêt en pratique

clinique courante [64]. Certaines échelles d'insight telles que la Q8 peuvent également être envisagées afin d'affiner l'évaluation [9]. L'utilisation de ces échelles peut compléter, sans la remplacer, l'évaluation du clinicien.

L'évaluation en urgence doit aussi prendre en compte le risque de mise en danger du patient et poser les bases d'une mise en sécurité de celui-ci. Le danger est d'abord physique par les troubles du comportement (agitation, errance, incapacité à subvenir à ses besoins élémentaires ou à suivre un traitement général), mais aussi social en raison des conséquences de la désinhibition. Si nécessaires, les mesures de protection doivent être déclenchées (en France, une sauvegarde de justice). Enfin, l'association d'affects et de cognitions dépressifs dans le cadre d'un état mixte augmente le risque suicidaire. Le clinicien s'appuie souvent, dans ce cas, sur les propos de l'entourage.

Les facteurs aggravant l'excitation sont à rechercher afin de les limiter. L'évaluation du patient doit idéalement avoir lieu dans un endroit calme, à l'abri des stimulations inutiles. La confrontation avec l'entourage, aussi précieuse soit-elle, peut être un facteur aggravant de l'excitation. On fera attention aux contacts avec l'extérieur et notamment à l'accès du patient maniaque à un téléphone portable. Au-delà de la mise en danger qu'il constitue, l'accès permanent, durant les phases d'attente de la prise en charge, aux coups de fil, messages textes, courriers électroniques ou réseaux sociaux peut aggraver l'excitation. À l'inverse, l'absence de contact avec l'extérieur est souvent vécue comme une expérience particulièrement anxiogène. L'objectif de protection doit être respecté durant l'évaluation, mais des compromis permettant de canaliser l'angoisse méritent d'être étudiés (par exemple, le contact avec l'extérieur sous la surveillance d'un soignant).

Enfin, si les conditions le permettent, la liste des traitements antérieurs est établie. Le recours au traitement médicamenteux sera d'ailleurs examiné très tôt dans la prise en charge. Le choix se focalise sur une approche symptomatique essentiellement de sédation de l'agitation ou d'anxiolyse. On privilégie les molécules d'actions rapides associées à une reprise du traitement habituel dont l'adhésion et l'observance doivent être évaluées. Tout changement dans le traitement de fond ne peut être décidé qu'en lien avec l'équipe de prise en charge habituelle d'aval. Le virage maniaque survenant lors du traitement d'un épisode dépressif inaugural fait exception : l'interruption en urgence du traitement antidépresseur est alors inévitable.

La prise de contact avec l'équipe soignante d'aval est fondamentale pour la prise de décision. Les différentes

réponses proposées sont l'hospitalisation, soit en unité d'hospitalisation complète, soit en unité de crise ou le suivi ambulatoire rapproché. C'est l'évaluation clinique et du contexte qui oriente ce choix.

États dépressifs

L'humeur ou la plainte dépressive font partie des motifs de consultation les plus fréquents aux urgences psychiatriques (20 à 30 p. 100 selon les études [31]) en raison de la prévalence très élevée des troubles dépressifs dans la population générale (15 p. 100 vie entière [44]). La consultation pour dépression aux urgences peut être l'occasion de la découverte d'un trouble bipolaire de l'humeur ou avoir lieu en raison d'une rechute dépressive chez un malade bipolaire connu.

Les troubles bipolaires de l'humeur sont souvent longtemps méconnus et tout patient présentant un syndrome dépressif doit faire l'objet d'un interrogatoire précis à la recherche d'un épisode maniaque ou hypomaniaque dans les antécédents [56]. Les atypicités telles que des symptômes somatiques prédominants (insomnie, troubles de l'appétit) ainsi qu'une mauvaise réponse aux traitements antidépresseurs sont également de nature à faire évoquer une bipolarité [21].

Chez le patient bipolaire connu, les prodromes dépressifs ou les syndromes caractérisés d'installation rapide font parfois l'objet de consultation d'urgence, soit à l'issue d'une phase maniaque, soit par peur de l'installation d'un épisode sévère. Les syndromes d'installation plus progressive peuvent également faire l'objet d'une demande en urgence en raison de l'apparition d'une difficulté d'adaptation soudaine ou de la « découverte » de cette maladie par sa famille qui est alors demandeuse de soins. D'autres motifs tels qu'un vécu d'inefficacité d'un traitement récemment introduit ou une mauvaise observance peuvent également être retrouvés. Enfin, l'apparition d'idées suicidaires au cours d'un épisode dépressif est une raison majeure de démarrer des soins en urgences chez un patient bipolaire déprimé.

La consultation en urgence doit permettre de caractériser les troubles dépressifs présentés ainsi que ses co-morbidités psychiatriques et organiques, d'évaluer le risque suicidaire et de préciser le contexte environnemental dans lequel le patient évolue [39]. L'entretien, au calme et dans des conditions satisfaisantes de confidentialité, s'attache à rechercher les symptômes et cognitions dépressives, la coexistence de symptômes maniaques, les éventuelles idées délirantes

ou autres symptômes psychotiques, les perturbations comportementales. Il semble également important de repérer la séquence d'apparition dans le temps des différents signes et symptômes et leurs facteurs déclenchants. L'état général du patient doit également être évalué à la recherche d'un amaigrissement ou d'une dénutrition. Il en va de même pour les éventuelles co-morbidités addictives : rythment-elles l'intensité des symptômes ? Y a-t-il une consommation d'alcool ou d'autres toxiques dans le but d'automédiquer des symptômes anxieux ou dépressifs ? Les traitements en cours ou anciennement utilisés sont relevés, de même que les stratégies thérapeutiques utilisées lors des épisodes dépressifs antérieurs. Enfin, la disponibilité et le rôle potentiel de l'entourage dans la prise en charge sont évoqués.

Les échelles utilisées en recherche telles que l'Hamilton [24] ou la MADRS (*Montgomery-Asberg depression rating scale*) [42] sont d'un intérêt limité dans l'évaluation clinique en elle-même. En revanche, les autoquestionnaires tels que l'échelle de désespoir de Beck [28] peuvent servir de médiation dans la relation avec le patient ou son entourage afin de mettre en exergue d'éventuels signes de gravité. Cela fait particulièrement sens lorsque le clinicien fait face à l'ambivalence aux soins du malade.

Le psychiatre aux urgences devra choisir entre une stratégie thérapeutique hospitalière ou ambulatoire. Le choix d'une admission en service de psychiatrie est motivé par l'intensité des symptômes et par certains critères de gravité : comme la présence d'une idéation suicidaire (avec un risque de passage à l'acte), la sévérité de symptomatologie (mixité de l'humeur, la présence de symptômes psychotiques), l'absence de soutien par l'entourage.

Le recours aux soins sous contrainte doit être envisagé lorsque les soins sont refusés ou l'alliance médecin-malade-famille est fragile. Les craintes du psychiatre quant à l'ambivalence du malade peuvent être explicitées lors de l'entretien afin de justifier la décision d'hospitalisation sous contrainte.

Les solutions ambulatoires sont à privilégier en l'absence de signes de gravité et ont pour but d'inscrire le patient dans un circuit de soins rationnel. Il est fondamental de s'assurer de la faisabilité de l'orientation proposée : un rendez-vous précis dans un centre de soins a plus de chance d'être honoré qu'une simple adresse [20]. En cas de rendez-vous trop lointain ou de structure injoignable, on n'hésite pas à avoir recours à des consultations itératives aux urgences (consultations post-urgence) ou à faire appel au médecin généraliste.

Quelle que soit la stratégie, les traitements médicamenteux proposés aux urgences ont pour objectif de cibler des symptômes précis : anxiété, troubles du sommeil, symptômes psychotiques. La manipulation des traitements antidépresseurs chez le patient bipolaire connu est généralement périlleuse et leur introduction aux urgences est fortement déconseillée. Le choix de l'antidépresseur doit préférentiellement être laissé à l'équipe d'aval. L'adaptation ou l'introduction de traitements thymorégulateurs et surtout antipsychotiques sont en revanche plus aisées. Là aussi, on se focalise sur une approche symptomatique informant le patient. D'une façon générale, toute adaptation thérapeutique devrait être concertée avec l'équipe suivant habituellement le patient dans un souci de rétablissement de la continuité des soins.

États de crise suicidaire

Le suicide est une préoccupation majeure pour tous les psychiatres. L'évaluation du risque suicidaire fait partie intégrante de toute évaluation psychiatrique en urgence ; cela est d'autant plus vrai pour les patients bipolaires dont la mortalité par suicide est encore élevée [16]. La question de l'évaluation du risque suicidaire ne doit donc jamais être omise : à titre systématique, devant une idéation suicidaire ou plus encore en cas de tentative de suicide.

La crise suicidaire peut être la complication, mais aussi parfois la conséquence de troubles du comportement présentés au cours d'un épisode actuel (dépressif, mixte ou maniaque) ou antérieur. Enfin, les pathologies générales sont à rechercher, en particulier l'annonce récente d'un diagnostic de maladie grave

Au cours de l'entretien, la question du suicide est tout d'abord abordée par l'angle des antécédents personnels et familiaux, puis par celui des idées de mort et d'autolyse actuelles. Ces dernières sont à pondérer par les symptômes dépressifs présentés et l'intensité de la douleur morale [45], le degré d'intentionnalité, l'impulsivité et les facteurs environnementaux précipitants. Dans tous ces domaines, le discours du patient doit être confronté à celui de l'entourage. L'accès aux moyens létaux (médicaments, armes à feu, etc.) fait également l'objet d'une évaluation précise. Une hospitalisation récente ou une multiplication récente des consultations médicales doivent être considérées comme un signe d'alerte.

Des classifications et recommandations précises sont proposées par l'American Psychiatric Association [6] ainsi que par la Haute Autorité de

TABLEAU 56-I. – Niveaux d'urgence proposés par la Haute Autorité de santé (HAS) (conférence de consensus de 2000).

Urgence faible

- Patient qui désire parler et est à la recherche de communication
- Cherche des solutions à ses problèmes
- Pense au suicide mais n'a pas de scénario suicidaire précis
- Pense encore à des moyens et à des stratégies pour faire face à la crise
- N'est pas anormalement troublé mais psychologiquement souffrant
- A établi un lien de confiance avec un praticien.

Urgence moyenne

- A un équilibre émotionnel fragile
- Envisage le suicide et son intention est claire
- A envisagé un scénario suicidaire mais dont l'exécution est reportée
- Ne voit de recours autre que le suicide pour cesser de souffrir
- A besoin d'aide et exprime directement ou indirectement son désarroi

Urgence élevée

- Est décidé : sa planification est claire et le passage à l'acte est prévu pour les jours qui viennent
- Est coupé de ses émotions : rationalise sa décision ou, au contraire, est très émotif, agité ou troublé
- Se sent complètement immobilisé par la dépression ou, au contraire, se trouve dans un état de grande agitation
- La douleur et l'expression de la souffrance sont omniprésentes ou complètement tuées
- A un accès direct et immédiat à un moyen de se suicider : médicaments, armes à feu, etc.
- A le sentiment d'avoir tout fait et tout essayé
- Est très isolé.

santé [25] française. Cette dernière propose notamment une classification en fonction du degré d'urgence (Tableau 56-I).

D'autres auteurs proposent d'utiliser des questionnaires comme aide à l'évaluation et complément clinique comme l'échelle de désespoir de Beck [28] ou la *Columbia-suicide severity rating scale* (C-SSRS) [48] qui est décomposée en plusieurs séries d'items (prenant en compte les idées suicidaires, l'intensité de l'idéation et les comportements suicidaires). Les deux items d'intentionnalité les plus élevés (« intentionnalité active » et « intentionnalité active avec projet précis ») indiquent un risque élevé de passage à l'acte. Validée en anglais [47] et traduite dans plusieurs langues dont le français, la C-SSRS est disponible dans différentes versions dont une consacrée à l'évaluation du risque immédiat. Elle est utilisée systématiquement

dans certains services d'urgences psychiatriques dans le but d'objectiver la crise suicidaire.

La mise en évidence d'un état de crise suicidaire chez un patient bipolaire nécessite une intervention immédiate et aboutit le plus souvent à une admission aux urgences psychiatriques (ou à défaut aux urgences générales).

La décision d'une hospitalisation est prise en fonction des critères de gravité mais un probable épisode thymique sous-jacent rend délicat une prise en charge ambulatoire. L'hospitalisation en centre de crise constitue une alternative, mais ne saurait être présentée comme une parenthèse avant le retour à domicile, la rééquilibration thymique ne pouvant pas forcément être atteinte en seulement quelques jours. La gravité du geste accompli, l'existence d'une détermination suicidaire et l'ambivalence aux soins peuvent faire opter pour une hospitalisation sous contrainte.

Les solutions ambulatoires, elles, sont à manier avec précaution et doivent répondre à des critères et objectifs précis (soutien de l'entourage, observance des traitements, lien avec les centres de crises ou relais par les consultations de post-urgence).

L'existence, enfin, d'une idéation chronique, d'automutilations sans intentionnalité d'en finir ou de menaces suicidaires réitérés sans passage à l'acte ne doit en aucun cas faire négliger le danger potentiel. Il s'agit cependant de situations où, plus encore, la mise en place d'une alliance thérapeutique entre l'équipe de soin, le malade et éventuellement son entourage est fondamentale. Si un traitement ambulatoire est choisi, on insistera, là aussi, sur la nécessité de la persistance d'un lien : le patient et sa famille doivent savoir où se rendre en cas de majoration des troubles et toujours disposer d'un prochain rendez-vous de suivi.

Urgence chez le patient stabilisé

Ce n'est pas toujours au cours d'un épisode thymique caractérisé que le patient bipolaire est amené à consulter en urgence. Certains événements de vie peuvent précipiter un état de crise émotionnelle dont l'impact est inattendu. On est alors face à un patient qui ne présente pas les critères stricts de manie ou de dépression, mais l'entourage ou le patient lui-même s'inquiètent, le plus souvent parce qu'ils craignent une rechute.

Ces situations sont aussi diverses qu'une rupture sentimentale, un changement de planning de travail, un décès. Il est alors important de garder une double approche d'évaluation de la situation clinique, mais également du contexte. Si le patient ne présente pas les caractéristiques d'une rechute, il est important que

le clinicien partage son impression tout à la pondération par la prise au sérieux de l'événement que le patient est en train de vivre.

Un patient bipolaire ne doit pas, y compris aux urgences, être considéré comme nécessairement en crise maniaque ou dépressive. L'attitude ne doit cependant pas écarter l'éventualité d'une rechute et doit rechercher et répondre aux symptômes transversaux tels que l'angoisse. L'ensemble des modes de réponse à l'urgence doit être exploité pour résoudre ces crises situationnelles. Si l'hospitalisation est souhaitée par la famille alors qu'il n'existe pas d'indication pour l'équipe soignante, un compromis peut être proposé (une ou plusieurs consultations post-urgences par exemple). Le clinicien doit faire preuve à la fois de créativité et de modestie et expliquer que son évaluation et sa décision thérapeutique n'est pas définitive face à une situation potentiellement amenée à évoluer.

ACCUEIL ET TRAITEMENT DE L'AGITATION CHEZ UN PATIENT BIPOLAIRE

Instabilité, excitation et agitation : évaluation clinique et du contexte

L'agitation répond à une définition large : celle d'une augmentation de l'activité physique et verbale incontrôlable et inadaptée. Elle n'est pas synonyme de violence et les concepts d'excitation, agitation, agressivité et agression doivent être distingués. L'agitation est un état fréquemment retrouvé chez le patient bipolaire, en particulier maniaque, mais également dépressif ou mixte. Dans tous les cas, l'intensité de la symptomatologie est corrélée à l'intensité de l'état d'agitation [60].

L'épisode maniaque est la cause par excellence d'agitation dans le trouble bipolaire. Cependant, l'agitation maniaque ne compte que pour 13 p. 100 des cas d'agitation aux urgences psychiatriques [23]. Tous les degrés d'excitation sont décrits et sont typiquement marqués par une altération du jugement et du contrôle pulsionnel qui ne doit pas être sous-estimé : 75 p. 100 des patients présentant un état maniaque sont menaçants à un instant ou un autre de l'épisode [29]. Les agressions, lorsqu'elles surviennent, ont lieu le plus fréquemment au début de l'épisode [27] d'où l'importance d'une prise en charge rapide.

L'agitation revêt des niveaux d'intensité variables intimement liés au contexte clinique et environnemental. Ceux-ci sont à relever dès l'arrivée aux urgences. Les prodromes tels que les déambulations et l'élévation de la voix justifient une accélération de la prise en charge. Le patient doit être examiné rapidement, au besoin avant son tour ; l'évolution dans la salle d'attente d'un service d'urgence est rarement spontanément favorable.

L'entretien d'accueil est conduit comme tout entretien psychiatrique, mais doit être limité en durée pour déboucher rapidement sur une solution permettant d'apaiser le patient. Il est réalisé en présence d'un soignant, dans une pièce calme et fermée, mais laissant la possibilité au clinicien et au patient de sortir rapidement en cas de débordement.

L'évaluation clinique du patient bipolaire agité est d'abord étiologique. L'enjeu est important pour la suite de la prise en charge, mais aussi dans le choix du traitement sédatif [35]. Les diagnostics différentiels (akathisie en particulier) et les causes somatiques sont à écarter. Les causes aggravantes telles que l'intoxication aiguë, le syndrome de sevrage ou les co-morbidités somatiques sont à rechercher dès que possible par un examen clinique complet et des examens complémentaires appropriés. La prise des constantes doit être réalisée dans les meilleurs délais.

Quelle que soit la tonalité affective du discours du patient, l'anxiété doit être évaluée : elle est presque toujours présente. Les idées suicidaires sont également à rechercher finement quitte à y revenir à plusieurs moments de la prise en charge. Le contexte environnemental et les facteurs précipitants sont à rechercher auprès de l'entourage qui peut être tenu à distance, dans une autre pièce si sa présence augmente l'hostilité. Si aucun membre de l'entourage n'est présent, des recherches s'imposent, en accord ou non avec le patient, mais dans le respect du secret médical.

La prise en charge de l'état d'agitation bipolaire répond à plusieurs objectifs : assurer la sûreté du patient, lui apporter un apaisement lui permettant de reprendre le contrôle de lui-même, rétablir la continuité des soins.

Apaisement verbal et approche non médicamenteuse

Plusieurs techniques de gestion de l'agitation et de prévention de l'agressivité ont vu le jour depuis les années 1970 [19]. Elles consistent en une approche

du patient fondée sur la confiance mutuelle, la reformulation du discours et la reprise de contrôle. Elles ont toutes pour objectif d'amener le patient à accepter un traitement approprié, mais également à en mentaliser sa nécessité. Cette étape de la prise en charge est fondamentale, car elle a un impact sur l'alliance soignant-soigné et l'adhésion future du patient aux soins.

Issus du mouvement du *prevention and management of aggressive behaviors*, la plupart des programmes d'apaisement verbal sont nés aux États-Unis [43]. Ils nécessitent généralement un entraînement des équipes les appliquant et l'institution de protocoles de service rigoureux. Les urgences générales ou psychiatriques, marquées par une rotation importante des personnels, ne sont pas toujours idéales pour un tel investissement. Certains de ces programmes sont néanmoins facilement transposables dans la pratique courante et se révèlent particulièrement pertinents dans la prise en charge du patient bipolaire. En effet, l'hypersyntonie et la distractibilité souvent présentées par le patient maniaque sont susceptibles de répondre aux techniques d'apaisement verbal qui reposent sur le respect de l'espace personnel du patient, des attitudes et des propos non provocateurs, un discours clair, concis, voire répétitif, laissant place aux désirs et aux craintes du patient, une écoute attentive, la tentative d'un compromis, rappeler la loi, mais faire plusieurs propositions d'options thérapeutiques et debriefier l'équipe soignante une fois la crise passée [50].

Ce temps de prise en charge doit occuper un temps limité. L'un des objectifs, in fine, est de faire accepter un traitement au patient. Cela requiert la capacité à adapter et modifier sa stratégie. Quinze minutes d'apaisement verbal semblent constituer un temps largement suffisant pour s'apercevoir si le patient y répond ou non. En cas d'échec, des méthodes plus classiques et généralement coercitives s'imposent. L'isolement, la contention et l'administration forcée d'un traitement doivent néanmoins être médiatisés, c'est-à-dire expliqués au patient comme un traitement médical d'urgence et ce, à chacune de ses étapes. L'option d'un traitement oral comme alternative au traitement injectable doit également être proposée jusqu'à la dernière minute.

Si la contention ou l'isolement ont finalement lieu, une surveillance constante doit être mise en place. Les mesures de contention seront levées dès que le traitement administré aura permis une sédation de l'agitation.

Traitements médicamenteux

Comme le traitement de toute agitation, celui de l'agitation d'un patient bipolaire ne doit en aucun cas être stéréotypé. Aucun protocole systématique ne peut être appliqué et c'est une approche personnalisée qui doit être privilégiée. L'objectif est d'obtenir un abaissement du niveau d'excitation, pas une sédation totale rendant le patient inconscient. Cette pratique fait consensus dans une majorité de services d'urgences psychiatriques [3].

Le choix du traitement est également influencé par les facteurs suivants : l'âge et les co-morbidités du patient, l'existence prouvée ou suspectée d'une intoxication associée, le caractère inaugural ou évolutif de l'épisode.

De nombreux auteurs recommandent l'usage de benzodiazépines en première intention dans le traitement de l'agitation chez le patient bipolaire, soit sous forme orale, soit sous forme injectable [4]. Cette pratique se révèle pertinente, en particulier dans les cas d'intoxication aiguë ou de syndrome de sevrage. Les principales difficultés sont liées à l'état respiratoire du patient en raison du risque déresseur respiratoire. De plus, si l'efficacité des benzodiazépines sur l'anxiété n'est plus à démontrer, elles n'ont aucun effet sur les symptômes psychotiques et peu sur la tachypsychie (en tout cas en monothérapie). D'autre part, l'absence de commercialisation du lorazépam injectable en France prive les cliniciens de la molécule la plus étudiée. Enfin, un éventuel maintien du traitement par benzodiazépine à l'issue de l'épisode aigu entraîne des risques de dépendance non négligeables.

La maîtrise de l'usage des neuroleptiques sédatifs de première génération rend leur utilisation très commune. Des agents tels que la chlorpromazine ou l'halopéridol permettent d'obtenir une sédation dans un délai de l'ordre de 30 minutes dans leur forme injectable. D'autres molécules plus récentes sont aussi largement utilisées (cyamémazine, loxapine, etc.), aussi bien sous forme injectable qu'orale ou même inhalée [32]. Toutes ces molécules agissent sans conteste sur une éventuelle composante psychotique, mais aussi sur l'excitation psychique. Leurs inconvénients sont cependant nombreux : l'abaissement du seuil de comitialité, l'hypotension artérielle, les effets secondaires extrapyramidaux, le risque d'allongement du QT (nécessitant en théorie la réalisation d'un électrocardiogramme pré-thérapeutique [1], y compris avec la loxapine [36]).

L'amélioration de la tolérance neurologique des agents antipsychotiques a été l'un des moteurs de leur développement. Des molécules telles que l'aripiprazole

[7, 13], l'olanzapine [40] ou la ziprasidone [49] (non commercialisée en France) ont été largement testées sur des cohortes de patients bipolaires présentant un épisode d'agitation. Des versions orales (comprimés ou orodispersibles) et injectables sont disponibles pour ces trois produits.

L'association entre benzodiazépine et antipsychotique permet sans doute l'efficacité symptomatique la plus forte dans le cas de l'état maniaque aigu. L'administration simultanée d'halopéridol et de lorazépam est la plus étudiée et la plus utilisée [8]. Les associations entre certains antipsychotiques atypiques et le lorazépam n'ont pas été réellement étudiées en tant que telles, mais sont utilisées par certains cliniciens. Le risque d'hypotension orthostatique est à surveiller [65]. L'utilisation simultanée de l'olanzapine intramusculaire et d'une benzodiazépine est déconseillée en raison des risques de dépression respiratoire, d'hypotension et de bradycardie [57].

Une dose de charge d'acide valproïque est utilisée par certains cliniciens. Cette stratégie a fait la preuve de son efficacité dans le traitement initial de l'épisode maniaque et ses résultats sur les trois premiers jours de traitement sont comparables à celle de l'halopéridol. L'utilisation directement aux urgences reste cependant anecdotique [22, 38].

CONTEXTES PARTICULIERS

Intoxication aiguë

L'intoxication aiguë constitue une situation courante chez le patient bipolaire pris en charge aux urgences rendant la recherche de toxique indispensable. On distinguera ici plusieurs cas de figure :

- *intoxication aiguë mimant un épisode maniaque* : c'est la consommation, en particulier chez l'adulte jeune, de produits tels que la cocaïne, les amphétamines, l'alcool, ou même la combinaison de plusieurs produits. On choisit, comme lieu d'observation et de traitement, les urgences générales en raison du risque de complications organiques graves. Quel que soit le terrain de fond, on diffère le transfert en psychiatrie jusqu'à ce qu'une évaluation psychiatrique complète puisse-t-elle être effectuée ;

- *intoxication aiguë chez un patient bipolaire connu* : on recherche en priorité une co-morbidité addictive ou une intentionnalité suicidaire (ou les deux). La prise en charge doit être l'occasion d'une évaluation de l'observance du traitement et l'intoxication aiguë

pose la question d'une rechute imminente. Là encore, la prise en charge s'effectue préférentiellement aux urgences générales.

Le traitement de l'agitation dans les épisodes d'intoxication aiguë repose sur l'utilisation des benzodiazépines dont l'usage reste le plus sûr en l'état actuel des connaissances [5]. Enfin, le risque de syndrome de sevrage doit être anticipé et pris en charge avec l'intervention appropriée à chaque produit.

Grossesse

La consultation aux urgences psychiatrique d'une patiente bipolaire enceinte est rare mais le clinicien doit y être préparé. On porte une attention particulière aux traitements en cours et on s'appuie sur une base de données à jour, telles que celle du centre de référence sur les agents tératogènes (<http://www.lecrat.org>). Le clinicien doit informer la patiente dès la prise en charge aux urgences des risques pour l'embryon et le fœtus tout en expliquant que, si certains médicaments sont toxiques, ils ne le sont pas forcément durant la totalité de la grossesse. Si le lithium (pendant le premier trimestre) est déconseillé et les autres stabilisateurs de l'humeur sont contre-indiqués, les quelques données disponibles pour les antidépresseurs et les antipsychotiques sont rassurantes. Les benzodiazépines (en particulier l'oxazépam) peuvent être prescrites avec modération, essentiellement au deuxième trimestre (risque tératogène au premier et risque de syndrome de sevrage du fœtus au troisième).

Cliniquement, on peut résumer les différentes situations ainsi :

- *découverte d'une grossesse chez une patiente bipolaire connue* : elle peut faire l'objet d'une consultation en urgence car la patiente ou son entourage connaît les risques de tératogénicité liés au traitement. Il convient de répondre à cette question par un examen attentif des traitements utilisés à l'instant *t* mais également au cours des semaines précédentes. L'examen psychiatrique évalue également l'état clinique présenté. Les médicaments tératogènes doivent en principe [14] être interrompus, que la patiente désire conserver la grossesse ou non (cette décision ne peut en aucun cas être prise aux urgences). Dans tous les cas, on prévient les symptômes anxieux et replace immédiatement la patiente dans un circuit de soins rapprochés, au besoin en passant par une consultation post-urgence, un centre de crise ou une hospitalisation brève ;

- *épisode inaugural chez une femme enceinte* : tous troubles de l'humeur confondus, le premier épisode thymique survient dans 7,6 p. 100 des cas durant

une grossesse. Il est plus fréquemment dépressif [61]. Il pose avant tout la question d'une organicité qui doit être écartée avant de s'engouffrer dans un diagnostic de trouble bipolaire. L'épisode maniaque, en particulier accompagné de symptômes psychotiques, nécessite quasiment à coup sûr l'hospitalisation, mais le lieu est discutable : en service d'obstétrique ou en psychiatrie. Dans tous les cas, la prise en charge est multidisciplinaire ;

– *rechute au cours d'une grossesse* : c'est sans doute le cas de figure le plus fréquemment décrit. Il survient en général à l'arrêt d'un traitement thymorégulateur efficace durant la grossesse. Les rechutes dépressives sont les plus fréquentes et la prévention du risque suicidaire doit être une priorité. On répond à la plainte anxieuse et aux troubles du sommeil qui ne doivent pas être minimisés pendant de la grossesse.

Enfants et adolescents

Le diagnostic de trouble bipolaire de l'enfant ou de l'adolescent reste controversé dans la communauté psychiatrique [54]. Son affirmation est soumise à l'évaluation par une équipe pédopsychiatrique spécialisée. L'arrivée aux urgences d'un enfant ou d'un adolescent décrit comme souffrant de troubles bipolaires doit être envisagé au travers du prisme du contexte environnemental. Les motifs de consultations sont le plus souvent comportementaux : agressivité, opposition, intoxication aiguë [41]. Si la situation le requiert, on opte volontiers pour une hospitalisation brève en centre de crise ou service de pédiatrie générale, assortie d'un traitement symptomatique.

Patient âgé

L'accueil en urgence d'un patient bipolaire âgé comprend certaines particularités. C'est souvent l'entourage qui provoque la consultation en urgence notamment pour des états d'agitation, d'anxiété ou des propos en rapport avec la mort. Un épisode thymique inaugural chez la personne âgée doit faire rechercher des signes de pathologies neurodégénératives et justifie d'une exploration complémentaire en urgence [11, 15]. L'analyse des co-morbidités et des facteurs environnementaux déclenchants et aggravants est également au cœur de l'évaluation. Le traitement de l'agitation bipolaire évite le recours aux antipsychotiques atypiques en raison du sur-risque vasculaire [55]. L'hospitalisation et son lieu doivent être discutés. Son but est de limiter la mise en danger

du patient (risque suicidaire), de séparer du milieu habituel et de rééquilibrer la pathologie bipolaire [33].

Épisode au cours d'un voyage

La survenue d'un épisode aigu maniaque ou dépressif au cours d'un voyage est relativement fréquente. Les facilités actuelles de déplacement rendent indispensable la distinction entre les voyages pathologiques et les maladies survenant au cours du voyage. On peut classer les différentes situations de la façon suivante :

– *rechute aiguë survenant au cours d'un voyage* : on se focalise sur l'observance du traitement et une éventuelle intoxication aiguë. On peut formuler l'hypothèse qu'un retard de phase de sommeil dû au décalage horaire – en particulier chez les voyageurs se dirigeant vers l'est – soit à l'origine d'un déséquilibre du traitement [17, 62] ;

– *premier épisode survenant au cours d'un voyage* qui constitue un événement, un facteur de stress potentiellement associé à des troubles du sommeil liés au décalage horaire ;

– *voyage (dit pathologique) motivé par un épisode maniaque* : l'épisode aigu préexiste au voyage. On recherchera volontiers des difficultés dans la région d'origine (conflits familiaux, professionnels, financiers, etc.) et une activité délirante. On prendra le soin de vérifier que le patient n'est pas déjà hospitalisé dans un lieu de soin d'où il serait sorti sans autorisation ;

– *symptomatologie au cours du transport* : en particulier en avion. Si la majorité des urgences médicales en vol sont organiques, un nombre non négligeable d'entre elles sont psychiatriques [37] et doivent poser la question d'un trouble bipolaire en raison des conséquences potentiellement sévères des troubles du comportement dans un contexte très sécurisé [63]. Dans la majorité des cas cependant, il s'agit de symptômes anxieux. Une assistance par un autre médecin au sol peut généralement être obtenue par radio dans les cas les plus sévères.

La prise en charge des épisodes survenant au cours d'un voyage est classique. Le lien avec l'entourage est souvent plus complexe en raison de la distance, mais doit absolument être établi ; de même que celui avec l'équipe de soin habituelle. Ces situations sont chronophages en raison du travail d'investigation conséquent. La continuité des soins est plus difficile à établir ; si des soins ambulatoires sont indiqués dans l'attente du retour dans la région d'origine, on privilégiera la consultation post-urgence plutôt que l'orientation vers un énième intervenant.

Contexte légal : non-consentement aux soins, refus de la famille, patient inaccessible

Plusieurs situations d'urgence dans le trouble bipolaire peuvent placer le clinicien dans une situation légale délicate comme par exemple :

– *non-consentement aux soins* : la situation est très fréquente en psychiatrie et généralement parfaitement maîtrisée par les psychiatres. Ces derniers doivent néanmoins assister leurs collègues d'autres spécialités, moins familiers avec ses situations. À l'hôpital général, on dispose de 48 heures pour prendre une décision d'orientation et réunir les pièces nécessaires à une éventuelle hospitalisation sous contrainte [51] ;

– *refus de la famille de signer une demande de soins psychiatriques* : hospitalisation précédente mal vécue, traitements proposés jugés comme inefficaces en raison des rechutes multiples, entourage épuisé : nombreuses sont les raisons pour la famille de refuser les soins sous contrainte lorsque ceux-ci sont nécessaires. En France, la loi du 5 juillet 2011 prévoit la possibilité, pour le psychiatre, de déclencher une admission en soins psychiatriques sans consentement et en l'absence de tiers : c'est la procédure communément appelée du *péril imminent* [50]. Elle doit cependant être réservée aux situations dans lesquelles le risque vital est clairement engagé (risque suicidaire notamment). Si la famille est présente et s'engage auprès du patient, un compromis incluant des soins ambulatoires rapprochés est souvent préférable ;

– *patient inaccessible, reclus au domicile ou errant* : La famille peut être amenée à consulter seule pour signaler son inquiétude face à un patient bipolaire en rechute. Elle doit systématiquement être reçue, dans le respect du secret médical. L'objectif est d'évaluer le degré d'urgence et d'obtenir un accès au patient, au besoin par un travail de coordination avec les effecteurs de terrain : centre médicopsychologiques, service d'urgences psychiatriques, SAMU, pompiers, forces de l'ordre...

CONCLUSION

Les situations d'urgence dans le trouble bipolaire de l'humeur peuvent survenir n'importe où et à chaque instant. L'objectif de l'accueil d'urgence est une évaluation clinique et du contexte environnemental. La prise en charge a pour but d'assurer la sûreté du patient et de rétablir les soins. Le psychiatre d'urgence

ne limite pas son rôle à une simple orientation. L'intervention de crise est motivée par une véritable intention thérapeutique et s'inscrit pour promouvoir la continuité des soins. En effet, la prise en charge en urgence conditionne l'alliance future et l'adhésion du patient à sa prise en charge.

RÉFÉRENCES

1. ABDELMAWLA N, MITCHELL A. Sudden cardiac death and antipsychotics Part 2 : monitoring and prevention. *Advances in Psychiatric Treatment*, 2006, 12 : 100-109.
2. ALLEN MH. Level 1 psychiatric emergency services. The tools of the crisis sector. *Psychiatr Clin North Am*, 1999, 22 : 713-734.
3. ALLEN MH, CURRIER GW. Use of restraints and pharmacotherapy in academic psychiatric emergency services. *Gen Hosp Psychiatry*, 2004, 26 : 42-49.
4. ALLEN MH, CURRIER GW, CARPENTER D et al. The expert consensus guideline series. Treatment of behavioral emergencies. *J Psychiatric Pract*, 2005, 11 (Suppl. 1) : 5-108.
5. ALLEN MH, CURRIER GW, HUGHES DH et al. The expert consensus guideline series. Treatment of behavioral emergencies. *Postgrad Med*, 2001 : 1-88.
6. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Practice guideline for the assessment and treatment of patients with suicidal behaviors. Arlington : American Psychiatric Publishing, 2003.
7. ANDREZINA R, MARCUS RN, OREN DA et al. Intramuscular aripiprazole or haloperidol and transition to oral therapy in patients with agitation associated with schizophrenia : sub-analysis of a double-blind study. *Curr Med Res Opin*, 2006, 22 : 2209-2219.
8. BATTAGLIA J, MOSS S, RUSH J et al. Haloperidol, lorazepam, or both for psychotic agitation ? A multicenter, prospective, double-blind, emergency department study. *Am J Emerg Med*, 1997, 15 : 335-340.
9. BOURGEOIS ML, JAIS E. Validation de l'échelle d'insight Q8 et évaluation de la conscience de la maladie chez 121 patients hospitalisés en psychiatrie. *Ann Méd Psychol*, 2002, 160 : 512-517.
10. CARVALHO J. (DE) Psychiatrie d'urgence : une perspective franco-américaine. Saarbrücken, Éditions Universitaires Européennes, 2011, 273 pages.
11. CASSIDY F, CARROLL BJ. Vascular risk factors in late onset mania. *Psychol Med*, 2002, 32 : 359-362.
12. COOK JA, COPELAND ME, JONIKAS JA et al. Results of a randomized controlled trial of mental illness self-management using wellness recovery action planning. *Schizophr Bull*, 2012, 38 : 881-891.
13. CURRIER GW, CITROME LL, ZIMBROFF DL et al. Intramuscular aripiprazole in the control of agitation. *J Psychiatric Pract*, 2007, 13 : 159-169.
14. DELL DL, O'Brien BW. Suicide in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2003, 102 : 1306-1309.
15. DEPP CA, JESTE DV. Bipolar disorder in older adults : a critical review. *Bipolar Disord*, 2004, 6 : 343-367.

16. DUTTA R, BOYDELL J, KENNEDY et al. Suicide and other causes of mortality in bipolar disorder : a longitudinal study. *Psychol Med*, 2007, 37 : 839-847.
17. EAGLES JM. The relationship between mood and daily hours of sunlight in rapid cycling bipolar illness. *Biol Psychiatry*, 1994, 36 : 422-424.
18. FERNANDEZ GA, NYGARD S. Impact of involuntary outpatient commitment on the revolving-door syndrome in North Carolina. *Hosp Community Psychiatry*, 1990, 41 : 1001-1004.
19. FISHKIND A. Calming agitation with words, not drugs. *Curr Psychiatry*, 2002, 1 : 32-40.
20. FULLER JD, PERKINS D, PARKER S et al. Effectiveness of service linkages in primary mental health care : a narrative review part 1. *BMC Health Serv Res*, 2011, 11 : 72.
21. GALLOIS E. TROUBLES DÉPRESSIFS. In : MJ Guedj-Bourdiau. Urgences psychiatriques. Paris, Masson, 2008 : 258-276.
22. GRUNZE H, ERFURTH A, AMANN B et al. Intravenous valproate loading in acutely manic and depressed bipolar I patients. *J Clin Psychopharmacol*, 1999, 19 : 303-309.
23. GUEDJ MJ RP, BRAITMAN A, VANDERSCHOOTEN D. Pratique de la contention dans un service d'urgences psychiatriques. *Encéphale*, 2004, 30 : 32-39.
24. HAMILTON M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960, 23 : 56-62.
25. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. La crise suicidaire : reconnaître et prendre en charge. Paris, France, 2000.
26. HENNEMAN PL, MENDOZA R, LEWIS RJ. Prospective evaluation of emergency department medical clearance. *Ann Emerg Med*, 1994, 24 : 672-677.
27. HILLARD JR, ZITEK B. Emergency psychiatry. New York, McGraw-Hill Medical Professions Division, 2004.
28. HOLDEN RR, FEKKEN GC. Test-retest reliability of the hopelessness scale and its items in a university population. *J Clin Psychol*, 1988, 44 : 40-43.
29. KAPLAN HI, SADOCK BJ, LOUVILLE P. Synopsis de psychiatrie sciences du comportement, psychiatrie clinique avec la collab. de Robert Cancro, James Edmonson, Glen O. Gabbard et al. trad. française de la 8^e éd. américaine, coordonnée par Louville P. Rueil-Malmaison, Pradel, 2002.
30. KORKEILA JA, KARLSSON H, KUJARI H. Factors predicting readmissions in personality disorders and other nonpsychotic illnesses. A retrospective study on 64 first-ever admissions to the Psychiatric Clinic of Turku, Finland. *Acta Psychiatr Scand*, 1995, 92 : 138-144.
31. KUMAR A CS, BOUDREAUX ED, CAMARGO CA. A multicenter study of depression among emergency department patients. *Acad Emerg Med*, 2004, 11 : 1284-1289.
32. KWENTUS J, RIESENBERG RA, MARANDI M et al. Rapid acute treatment of agitation in patients with bipolar I disorder : a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial with inhaled loxapine. *Bipolar Disord*, 2012, 14 : 31-40.
33. LANA P. La personne âgée. In : MJ Guedj-Bourdiau. Urgences psychiatriques. Paris, Masson, 2008 : 452-470.
34. LAPORTE AL, CHAUVIN P. La santé mentale et les addictions des personnes sans logement personnel. Les Travaux de l'Observatoire, 2011.
35. LINDENMAYER JP. The pathophysiology of agitation. *J Clin Psychiatry*, 2000, 61 (Suppl. 14) : 5-10.
36. LOXITANE. In : Physicians' desk reference medical economics company, 2001 : 3291-3292.
37. MATSUMOTO K, GOEBERT D. In-flight psychiatric emergencies. *Aviat Space Environ Med*, 2001, 72 : 919-923.
38. McELROY SL, KECK PE, STANTON SP et al. A randomized comparison of divalproex oral loading versus haloperidol in the initial treatment of acute psychotic mania. *J Clin Psychiatry*, 1996, 57 : 142-146.
39. McINTYRE RS, ROSENBLUTH M, RAMASUBBU R et al. Managing medical and psychiatric comorbidity in individuals with major depressive disorder and bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry*, 2012, 24 : 163-169.
40. MEEHAN K, ZHANG F, DAVID S et al. A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol*, 2001, 21 : 389-397.
41. MILNER K. The psychiatric emergency assessment of children and adolescents. In : Emergency psychiatry : principles and practices. Philadelphia, Lipincott & Williams, 2008 : 293-303.
42. MONTGOMERY SA AM. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*, 1979, 134 : 382-389.
43. MORRISON EF. An evaluation of four programs for the management of aggression in psychiatric settings. *Arch Psychiatr Nurs*, 2003, 17 : 146-155.
44. NEMEROFF CB. The burden of severe depression : a review of diagnostic challenges and treatment alternatives. *J Psychiatr Res*, 2007, 41 : 189-206.
45. OLIE E, GUILLAUME S, JAUSSENT I et al. Higher psychological pain during a major depressive episode may be a factor of vulnerability to suicidal ideation and act. *J Affect Disord*, 2010, 120 : 226-230.
46. OLSHAKER JS, BROWNE B, JERRARD DA et al. Medical clearance and screening of psychiatric patients in the emergency department. *Acad Emerg Med*, 1997, 4 : 124-128.
47. POSNER K, BROWN GK, STANLEY B et al. The Columbia-suicide severity rating scale : initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry*, 2011, 168 : 1266-1277.
48. POSNER KB, LUCAS C, GOULD M et al. Columbia-suicide severity rating scale (C-SSRS) (<http://www.cssrs.columbia.edu>).
49. PREVAL H, KLOTZ SG, SOUTHARD R, FRANCIS A. Rapid-acting IM ziprasidone in a psychiatric emergency service : a naturalistic study. *Gen Hosp Psychiatry*, 2005, 27 : 140-144.
50. RÉPUBLIQUE FRANÇAISE. Code de la santé publique, article 3212-1, 2011.
51. RÉPUBLIQUE FRANÇAISE. Code de la santé publique, article 3222-2, 2011.
52. RICHMOND JS, BERLIN JS, FISHKIND AB et al. Verbal de-escalation of the agitated patient : consensus statement of the American Association for Emergency Psychiatry project BETA de-escalation workgroup. *West J Emerg Med*, 2012, 13 : 17-25.
53. SADOCK BJ, SADOCK VA, KAPLAN HI. Major Depression and Bipolar Disorder. In : Kaplan & Sadock's

- synopsis of psychiatry : behavioral sciences/clinical psychiatry. Philadelphia, Lippincott-Williams & Wilkins, 2003 : 534-572.
54. SADOCK BJ, SADOCK VA, KAPLAN HI, SADOCK BJ. Kaplan & Sadock's concise textbook of child and adolescent psychiatry. Philadelphia, Wolters Kluwer/Lippincott-Williams & Wilkins, 2009.
 55. SCHNEIDER LS, DAGERMAN KS, INSEL P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia : meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. JAMA, 2005, 294 : 1934-1943.
 56. SCOTT J, LEBOYER M. [Consequences of delayed diagnosis of bipolar disorders.] Encéphale, 2011, 37 (Suppl. 3) : S173-S175.
 57. SORSABURU S, HORNBuckle K, BLACK DS et al. The first 21 months of safety experience with post-marketing use of olanzapine's intramuscular formulation. 159th meeting of the American Psychiatric Association, Toronto, Ontario, Canada, 2006.
 58. SUZANNE M. BRUCH SZ. Agitation I : overview of agitation and violence. In : RL Glick. Emergency psychiatry : principles and practices. Philadelphia, Lippincott, 2008 : 117-124.
 59. VIGUERA AC, TONDO L, KOUKOPOULOS AE et al. Episodes of mood disorders in 2,252 pregnancies and postpartum periods. Am J Psychiatry, 2011, 168 : 1179-1185.
 60. WEHR TA. Improvement of depression and triggering of mania by sleep deprivation. JAMA, 1992, 267 : 548-551.
 61. WESTHEAD R. Viewpoint. The execution of a British man who many believed to have a mental illness. Ment Health Today, 2010 : 34-35.
 62. YOUNG RC, BIGGS JT, ZIEGLER VE, MEYER DA. A rating scale for mania : reliability, validity and sensitivity. Br J Psychiatry, 1978, 133 : 429-435.
 63. ZIMBROFF DL, MARCUS RN, MANOS G et al. Management of acute agitation in patients with bipolar disorder : efficacy and safety of intramuscular aripiprazole. J Clin Psychopharmacol, 2007, 27 : 171-176.

LITHIUM : LE PREMIER THYMORÉGULATEUR

.....

M. Masson, A. Del Cul, C. Henry, C. Gay et G. Malhi

Avant de présenter les indications du lithium dans le trouble bipolaire, son actualité neuroscientifique, ses modalités pratiques de prescription et de surveillance, nous avons choisi de retracer l'histoire des sels de lithium qui ont révolutionné la vie des patients maniaco-dépressifs (comme premier thymorégulateur), mais aussi ouvert la voie de la psychopharmacologie et bouleversé l'épistémologie psychiatrique (comme premier psychotrope).

HISTOIRE DES SELS DE LITHIUM EN PSYCHIATRIE

Lithium, diathèse urique et folie goutteuse

Découvert en 1817 par Arfvedson, le lithium est un métal blanc. Cation alcalin, il possède le numéro atomique 3 dans la classification périodique de Mendeleïev. Après le sodium, il est le métal qui connaît le plus d'applications.

On doit au Britannique Garrod la première publication en 1859 [10], sur l'intérêt du lithium dans le traitement de la maladie goutteuse : « un à quatre grains dilués dans l'eau » pour dissoudre les cristaux d'urate (*in* [19]). Quelques années plus tôt (1841), Lipowitz avait montré que l'on obtient une solution d'urate de lithium quand on ajoute du lithium à l'acide urique dans l'eau [92].

En 1853, Charcot consacre sa thèse de médecine à la goutte (diathèse urique), une maladie intercurrente touchant les articulations avec des phases de rémission et d'exacerbation, des variations saisonnières (« plus

les chaleurs de l'été que l'hiver ») et une influence des règles (certaines patientes « prétendent souffrir surtout à chaque époque menstruelle »). Il observe deux périodes d'âge de début « la première s'étend de 20 à 30 ans ; la seconde, de 40 à 60 ans » [24]. Quelques années plus tard, en 1866, il recommande dans ses *Leçons sur les maladies des vieillards et sur les maladies chroniques*, 25 à 50 cg de carbonate de lithium [91] dans le traitement de la goutte.

Cette origine prétendument cérébrale de la maladie goutteuse et ses liens possibles avec l'aliénation mentale animent plusieurs séances de la Société médico-psychologique. Ce rapprochement se fonde sur une analogie : ces deux pathologies évoluent par crises bruyantes et sont entrecoupées de phases de rémission plus ou moins longues. Berthier [15] rappelle que les médecins de la Renaissance (comme Fernel) pensaient que la goutte prenait sa source dans le cerveau. À l'âge classique, Lorry reste persuadé que « la goutte se fixe au cerveau, pour déterminer le délire, ou plutôt la mélancolie et la manie », une hypothèse reprise par Pinel lui-même dans son *Traité médico-philosophique* (2^e édition). Berthier passe en revue les différents auteurs qui ont étudié les délires et les mélancolies goutteuses, pour conclure que la réalité de la folie goutteuse est certaine et que son traitement repose sur « l'exercice et la sudothérapie » ! Il ne mentionne pas l'intérêt du lithium...

Dépression périodique et lithium

Au Danemark, plusieurs publications ont fait le lien entre la diathèse urique et la dépression périodique [92]. Les frères Lange, Carl (1834-1900), le neurologue, et Frederik Fritz (1842-1907), le psychiatre, rapportent les premiers cas d'efficacité du

TABLEAU 57-I. – Chronologie des principales publications sur le lithium [76].

<i>Chronologie</i>	<i>Europe</i>	<i>États-Unis</i>	<i>Australie</i>
1850-1880	1849 : Garrod (Royaume-Uni) 1866 : Charcot (France)	1871 : Hammond	
1880-1900	1884-86 : C. Lange (Danemark) 1894 : F. Lange (Danemark)		
1948-1959	1951 : Despinoy et Romeuf (France) 1954 (printemps) : Carrère et Pochard (France) 1954 (automne) : Schou et al. (Danemark) 1955 : Sivadon et Chanoit (France) 1955 : Teulié, Follin et Bégoin (France) 1956 : Rice et Schou (Danemark)		1949 : Cade 1950 : Wynn ; Roberts ; Ashburner 1951 : Noack et Trautner 1954 : Glesinger 1955 : Trautner et al. 1956 : Gershon et Trautner 1957 : Coats, Trautner et Gershon 1958 : Trautner et al.
1960-1970	1963 : Hartigan 1964 : Baastrup 1967 : Baastrup et Schou (Danemark) 1969 : Angst, Dittrich, Grof (Suisse) 1970 : Angst et al. (Suisse)	1960 : Gershon et Yuwiler 1968 : <i>task force</i> de l'APA. 1970 : approbation par la FDA	

lithium dans le traitement curatif et prophylactique de la dépression périodique. Carl Lange qui pressent le lien nosologique entre l'alternance des manies et des dépressions élabore une théorie sur la pathogenèse de la dépression périodique par la diathèse de l'acide urique. Parallèlement, Hammond à l'hôpital Bellevue de New York aurait été le premier à rapporter, en 1871, l'efficacité du lithium dans la manie aiguë. On cite ensuite J. Da Costa (1881) et C. Dana (1886) qui préconisent la prescription du citrate de lithium [91]. Frederik Fritz Lange confirme l'efficacité du carbonate de lithium qui est inscrit dans la pharmacopée danoise en 1907. Tombés dans l'oubli, ces travaux des frères Lange sont à l'origine de l'introduction du lithium en psychiatrie et plus précisément dans le traitement des troubles de l'humeur (Tableau 57-I).

Efficacité antimaniaque du lithium

Après avoir montré que le lithium induisait chez le cobaye une diminution de l'activité motrice et une somnolence, l'Australien John Cade [19] publie, en 1949, la première étude non contrôlée (10 patients maniaques, 6 « déments précoces » et 3 mélancoliques) qui montre l'efficacité des sels de lithium sur la crise maniaque. Il en vient à spéculer sur la « possible signification étiologique d'un déficit en lithium

dans l'organisme qui serait à l'origine du trouble ». La posologie élevée dans le traitement de la crise maniaque peut être diminuée progressivement dans le traitement de maintenance, précise déjà l'auteur. Les sels de lithium doivent « être préférés de loin à la psychochirurgie (*leucotomy*) » ! Cette publication de Cade marque la naissance de la psychopharmacologie moderne et consacre le lithium comme premier psychotrope.

Dans les mois qui suivent cette publication principes, de nombreux travaux sont lancés dans le monde et en France en particulier. En 1951, au congrès des aliénistes et de neurologues de langue française à Rennes, Despinoy et Romeuf confirment ces premiers résultats. En 1954, Carrère et Pochard [22] publient dans les *Annales médico-psychologiques*, huit observations de patients souffrant d'excitation psychomotrice (essentiellement maniaque mais pas exclusivement), traités efficacement par le citrate de lithium.

Cette publication française est citée dans la première étude contrôlée contre placebo menée par Mogens Schou [95]. Sur 38 patients maniaques (30 typiques et 8 atypiques), 14 tirent un bénéfice incontestable des sels de lithium (carbonate, citrate et chlorure) et 18 un effet possible. Parallèlement, M. Schou et al. surveillent les paramètres paracliniques (modifications d'allure critique à l'électro-encéphalogramme [EEG] et troubles de la repolarisation à l'électrocardiogramme (ECG) avec une possible inversion de

Évolution de la prescription des sels de lithium dans le trouble bipolaire

l'onde T) et biologiques, notamment la lithiémie plasmatique (grâce au spectrophotomètre de Beckman) qui se situe en moyenne dans leur essai entre 0,5 et 2 mEq/l. Un décès est observé avec une lithiémie à 4,5 mEq/l. Les signes d'intoxication digestifs et neurologiques sont décrits, mais ils disparaissent lors de l'arrêt ou de la diminution de la dose de lithium préconisent les auteurs danois.

L'année suivante, deux publications françaises viennent corroborer ces résultats contrôlés de M. Schou. L'étude de P. Sivadon et P. Chanoit [98] dans les *Annales médico-psychologiques* et celle de Teulié, Follin et Bégoïn [105] dans *L'Encéphale*. Toutes deux concluent en l'efficacité totale ou partielle des sels de lithium (citrate mais essentiellement carbonate car plus efficace à des doses moins élevées et mieux toléré) dans le traitement curatif de l'excitation psychomotrice chez 80 p. 100 des patients maniaques.

Pour ces différents auteurs, les sels de lithium (le carbonate en particulier) constitue un traitement de choix de la crise maniaque, son efficacité est spectaculaire. Il s'agit néanmoins d'un traitement symptomatique ; son arrêt entraîne inévitablement la rechute dans les tous les cas observés. Il peut être associé à l'électroconvulsivothérapie (ECT) ou à la chlorpromazine pour accélérer non pas son délai d'action (une quinzaine de jours en moyenne), mais la sédation du patient. Son maniement nécessite une certaine prudence car les doses thérapeutiques sont proches des doses toxiques. Les signes d'intoxication aiguë sont essentiellement digestifs et neurologiques. La toxicité rénale est également soulignée (par tubulopathie [98]) ainsi que son utilisation prudente chez le sujet âgé (après 70 ans [98]). Quelques cas létaux ont été rapportés dès les premières années. Le monitoring de la lithiémie mis au point par l'équipe de M. Schou ouvre une voie rationnelle de la prescription de sels de lithium dans la maladie maniaco-dépressive. Dans les premières années, c'est logiquement l'action curative du lithium sur la crise maniaque qui est ainsi démontrée.

Ces auteurs constatent que la posologie des sels de lithium en traitement d'entretien peut être diminuée ; celle-ci assure une rémission complète et une reprise normale de la vie quotidienne du patient après 6 mois voire un an de recul. Teulié et al. [105] rapportent, à la fin de leur article, ce que l'on pourrait appeler l'axiome de Cade : afin de limiter au maximum le risque de rechute, « continuer indéfiniment le traitement d'entretien » : une vérité thérapeutique indémontrable en recherche clinique...

En 1974, la Food and Drug Administration (FDA) approuve l'utilisation du lithium dans le traitement prophylactique du trouble bipolaire aux États-Unis quelques années après son introduction dans cette indication.

Comme le rappelle M. Schou [96], le lithium est un métal naturel. Ne pouvant être breveté, il est d'un rapport financier faible et n'a jamais vraiment intéressé les grandes firmes pharmaceutiques.

S. Stahl [102] s'interroge également sur la dégradation du lithium dans les recommandations internationales, certes il nécessite un bilan préthérapeutique, une surveillance clinique et paraclinique. Mais l'absence de toute promotion marketing liée à ce produit tombé dans le domaine public n'est-elle pas aussi un facteur d'explication de la chute libre de sa prescription face aux autres molécules (anticonvulsivantes et antipsychotiques) aux propriétés stabilisatrices de l'humeur ?

En France, seuls 60 000 patients bipolaires environ (soit 1 sur 10) bénéficient d'un traitement par le lithium d'où cette interrogation, en forme de plaidoyer, de J. Pérol [85] : « Est-il raisonnable que les psychiatres français privent les patients bipolaires du lithium ? » Notre réponse est clairement négative.

Notre argumentaire vise à proposer une nouvelle prescription raisonnable et rationnelle du lithium dans le trouble bipolaire. Il va s'appuyer sur la présentation des indications, des signes prédictifs de bonne réponse au lithium, du bilan préthérapeutique et de la surveillance à terme de la lithiothérapie ; sans oublier de mentionner les nombreux travaux neuroscientifiques actuels qui ouvrent des voies de compréhension sur les mécanismes d'action du lithium, mais aussi sur les propriétés neuroprotectrices de cet « ion magique » selon l'expression d'A. Young [115].

INDICATIONS ACTUELLES DU LITHIUM DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES

Premier psychotrope, le lithium est aussi le premier thymorégulateur, le seul au sens strict selon la définition de M. Bauer [10, 11]. Il est indiqué dans le traitement curatif de la manie et de la dépression bipolaire. À visée prophylactique, il est prescrit dans

le traitement de maintenance du trouble bipolaire, dans le trouble schizo-affectif et dans la prévention du risque suicidaire.

Dans le traitement curatif de la manie

Préférentiellement indiqué dans la manie typique, le lithium peut être associé aux anticonvulsivants et/ou aux antipsychotiques dans les états mixtes. Une réponse antimaniaque précoce (après une semaine de lithiothérapie) serait un facteur prédictif positif d'une bonne réponse ultérieure sur le traitement de la manie typique [71]. La revue de G. Malhi et al. [75] conseille, pour une bonne efficacité antimaniaque, d'atteindre des lithiémies sériques entre 0,8 et 1 mmol/l.

Dans les formes sévères (avec manifestations délirantes), l'adjonction d'antipsychotiques est justifiée [39, 40, 69, 81]. Indiqué en première intention dans le traitement de la manie dans les recommandations internationales du Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments/International Society of Bipolar Disorders (CANMAT/ISBD) [113], le lithium est légèrement déclassé (A2) dans les *guidelines* de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) [48] (qui recense pourtant près de 30 études qui valident son efficacité dans le traitement curatif de la manie) en raison du bilan thérapeutique nécessaire.

Chez l'adolescent, une seule étude contrôlée en double aveugle contre placebo a montré l'efficacité du lithium dans les accès maniaques, hypomaniaques ou mixtes [46]. Aux États-Unis, la Food and Drug Administration autorise la prescription du lithium à partir de l'âge de 12 ans ; en France, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été délivrée à partir de l'âge de 16 ans.

Dans le traitement curatif de la dépression bipolaire

Le lithium est un traitement efficace dans la dépression bipolaire. Dans leur revue, G. Malhi et al. [75] conseillent d'atteindre pour le traitement curatif de la dépression bipolaire des lithiémies plasmatiques entre 0,4 et 0,6 mmol/l.

Néanmoins, les recommandations internationales divergent en ce qui concerne la place du lithium dans le traitement curatif de la dépression bipolaire. Si la WFSBP le rétrograde à un niveau de preuve D [48], le CANMAT/IBSD maintient le lithium en première intention [113].

Pour L. Yatham [114] et I. Pacchiarrotti [84], l'absence de réponse au lithium constituerait un des critères de la dépression bipolaire résistante. Dans ce cas, une étude [70] a montré l'intérêt d'ajouter de la lamotrigine pour potentialiser l'action du lithium.

Dans le traitement de maintenance du trouble bipolaire

La prévention des récurrences maniaques est l'indication du lithium la plus documentée. Le pourcentage de récurrences sous lithium est de 37 p. 100 par rapport à 79 p. 100 sous placebo. Une meilleure prophylaxie des épisodes maniaques par rapport aux récurrences dépressives est souvent mentionnée [44]. L'ensemble des études contrôlées permet de conclure à une efficacité de 66 p. 100 (comparé à un chiffre inférieur à 20 p. 100 pour les patients recevant un placebo) [18, 39]. L'étude Balance [6] a montré la supériorité du lithium seul pour prévenir à 2 ans les rechutes du trouble bipolaire de type I par rapport au valproate ; par ailleurs l'association valproate et lithium ne s'est pas révélée plus efficace que le lithium en monothérapie. L'étude multicentrique d'I. Grande et al. [47] a comparé les traitements de maintenance de 739 patients bipolaires ambulatoires, la durée la plus longue sans rechute était corrélée à la lithiothérapie et aux antécédents familiaux de troubles mentaux.

Les recommandations internationales (WFSBP, CANMAT/IBSD) [48, 113] et les avis d'experts [21, 39, 69] placent le lithium en première intention (A1) dans le traitement de maintenance du trouble bipolaire de type I. Dans leur revue, G. Malhi et al. [75] recommandent de rester en maintenance à des lithiémies oscillant entre 0,6 et 0,8 mmol/l (Figure 57-1).

Dans le trouble schizo-affectif

Le lithium est le seul médicament indiqué dans le traitement prophylactique des troubles schizo-affectifs. Son effet est d'autant plus marqué que les troubles thymiques sont prépondérants et la polarité maniaque prédominante [39]. Le diagnostic du trouble schizo-affectif est le reflet du continuum entre le trouble bipolaire et la schizophrénie. Il est possible qu'il témoigne aussi de la présence du spectre psychotique au sein des troubles bipolaires et de l'association des troubles de l'humeur à la schizophrénie. Dans ces situations, l'utilisation du lithium pour lutter contre les symptômes thymiques, en stratégie de

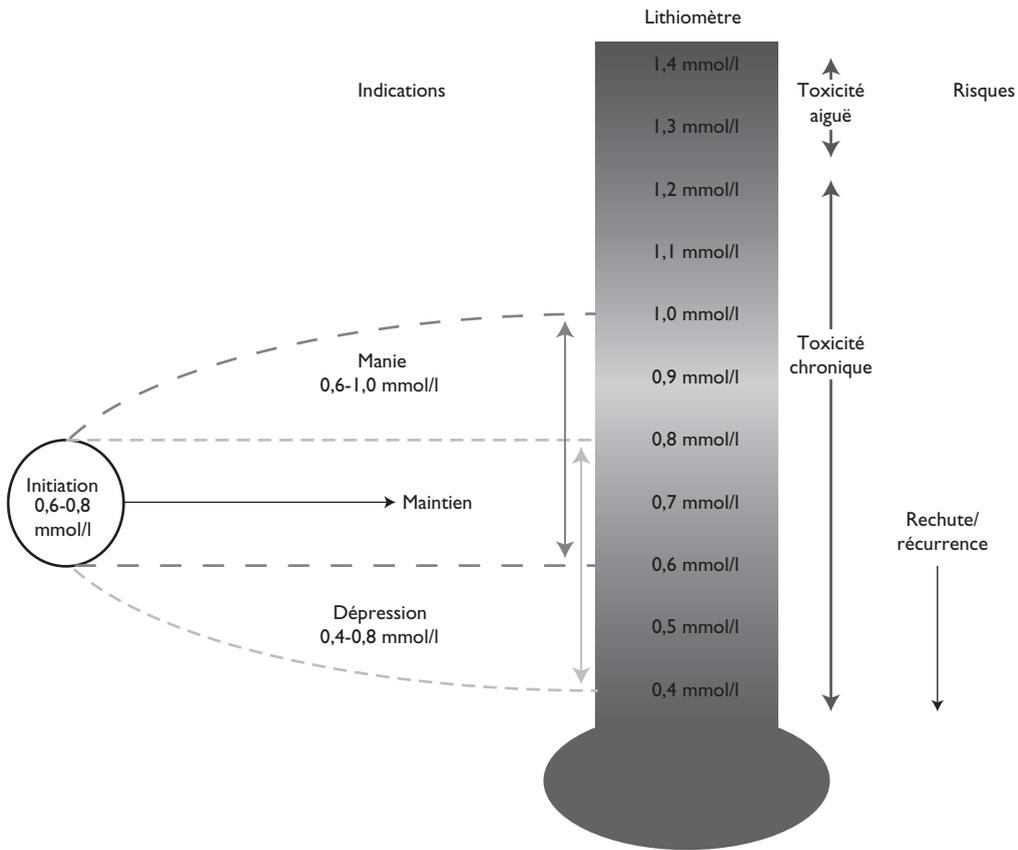


FIGURE 57-1. – Le « lithiomètre » de G. Malhi et al. [73].

potentialisation ou comme stabilisateur de l'humeur, peut être d'un réel secours [43].

Dans la prévention du risque suicidaire

Les propriétés antisuicidaires du lithium sont évoquées depuis plus de deux décennies [39]. Une méta-analyse [26], reprenant les principales études à ce sujet, montre que le lithium a un effet protecteur sur les suicides aboutis comme envers les tentatives chez des patients bipolaires. Le lithium diminuerait par presque 5 le taux de conduite suicidaire, cet effet antisuicide pourrait être partiellement indépendant de l'effet thymorégulateur proprement dit. Cette indication du lithium, indépendamment de l'existence d'un trouble de l'humeur, serait sous-tendue par des propriétés anti-impulsives. Un arrêt du lithium, surtout lorsqu'il est brutal, entraîne une augmentation du risque suicidaire.

La présence du lithium dans certaines eaux minérales (dites lithinées), comme l'eau de Vichy, est connue depuis longtemps. Certaines eaux thermales lithinées (comme celles de Bourbonne-les-Bains ou de Brides-les-Bains, en Savoie) étaient recommandées pour le traitement des maladies neurologiques [56]. À ce sujet, de récentes publications [16, 61] soulignent la moindre prévalence du suicide dans les régions où les eaux de source sont riches en lithium...

ACTUALITÉ NEUROSCIENTIFIQUE DU LITHIUM

Les mécanismes d'action du lithium sont complexes et encore assez mal connus [106]. Ils font l'objet de nombreux travaux de recherche. Le lithium étant actif à court terme (dimension curative) et à long terme

(dimension prophylactique), ses propriétés neuro-biologiques (pharmacogénétiques, neurotrophiques, activation génique...) doivent agir à échéance variable (brève ou plus éloignée), ce qui invite à repenser la chronologie des effets thérapeutiques des psychotropes et l'importance de l'observation clinique fine dès les premiers jours de l'initiation thérapeutique.

Cascade de transduction du signal et réduction du stress oxydatif

L'une des hypothèses physiopathologiques du trouble bipolaire concerne la cascade de transduction du signal et la réduction du stress oxydatif. Les patients souffriraient d'un déficit en inositol, l'activité de l'inositol monophosphatase serait donc augmentée chez eux [52].

L'inositol (ou myo-inositol) est présent dans la nature. Cette molécule entre notamment dans la composition du phosphatidylinositol, un phospholipide de la membrane cellulaire. Après stimulation hormonale, le phosphatidylinositol est clivé en diacylglycérol et inositol triphosphate (IP3). Chacun de ces deux composés sert de second messenger pour relayer l'information hormonale dans la cellule. L'IP3 va se fixer sur des récepteurs spécifiques de membrane du réticulum endoplasmique et provoquer une libération d'ions calcium, augmentant ainsi la concentration intracellulaire de ce cation divalent. Dans les neurones, l'élévation de la concentration du calcium intracellulaire provoque la fusion de vésicules contenant des neurotransmetteurs dans la fente synaptique. Ce calcium est considéré comme un message tertiaire.

Le lithium agirait en modifiant la transduction du signal, peut-être en inhibant les enzymes du système de second messenger telles que l'inositol monophosphatase, en modulant la protéine G ou en interagissant avec différents sites au sein des cascades de transduction du signal vers l'aval [37, 100, 102].

L'étude d'A. Haimovitch [52] a identifié par une technique de spectroscopie le site de fixation (site II couplé aux résidus d'aspartate) du lithium dans une souche d'*Escherichia coli* (Suh B) dont l'activité d'inositol monophosphatase se trouve ainsi inhibée.

Les patients bipolaires présenteraient une diminution de l'activité de la Na⁺, K⁺-ATPase et une augmentation de la peroxydation lipidique à l'origine du stress oxydatif. U. Banerjee et al. [9] ont montré dans leur échantillon (de 48 malades maniaco-dépressifs) que la lithiothérapie s'accompagnait d'une amélioration de l'activité de l'ATPase et d'une réduction significative de la peroxydation lipidique (Tableau 57-II).

Lithium, propriétés anti-infectieuses et immunité

Le lithium stimule la granulopoïèse in vitro (en favorisant la prolifération des colonies de macrophages qui potentialisent l'action des *colony stimulating factors* [CFS]) et in vivo. Il augmenterait également à fortes doses la production des plaquettes et des mégacaryocytes. D. Charron et al. [25] ont montré, dans une petite série de 6 patients souffrant de leucémie myéloïde aiguë, placés sous 1 000 mg/j de carbonate de lithium, une réduction de la durée de la phase de granulopénie induite par la chimiothérapie d'une douzaine, voire une quinzaine de jours. Quelques années plus tard, la même équipe [27], dans une étude contrôlée contre placebo chez 53 patients souffrant d'une leucémie myéloblastique aiguë, ne retrouve pas de différence significative dans la durée de l'aplasie entre les patients sous lithium et les contrôles. Mais la durée de l'antibiothérapie est significativement plus courte (en termes de nombre jours) chez les sujets sous lithium.

Plusieurs publications ont signalé que les infections virales semblaient moins fréquentes chez les patients sous lithium [5, 66, 68, 90]. Une étude a même retrouvé que le lithium diminuait significativement le taux moyen d'infections herpétiques labiales comparativement à la période qui précédait son instauration. Cette action n'a pas été montrée avec les autres psychotropes [67]. Par ailleurs, la prescription de lithium modifierait également l'expression clinique du lupus érythémateux disséminé [62].

Sur le plan biologique, le lithium réduirait les marqueurs de l'inflammation. Chez des volontaires sains, il a été associé à une diminution significative du taux de cytokines [17]. Des études ont montré une diminution des paramètres inflammatoires chez des patients (uni- ou bipolaires) sous lithium [72, 88, 99].

Plus récemment, une étude animale réalisée sur des cellules gliales de rongeur, en état d'inflammation, a montré que, après administration du lithium, les taux des marqueurs biologiques (TNF- α , IL-1 β notamment) étaient diminués. Chez l'homme, S. Guloksuz et al. [50] ont trouvé des taux de TNF- α plus bas chez les patients bipolaires bons répondeurs au lithium que chez les patients résistants à la lithiothérapie.

Ces travaux (dont les plus anciens remontent à la fin des années 1970) connaissent un regain d'intérêt à la faveur de l'émergence des hypothèses immuno-inflammatoires dans le trouble bipolaire ; les mécanismes d'action du lithium et la physiopathologie de la maladie maniaco-dépressive semblent converger.

TABLEAU 57-II. – Synthèse des connaissances sur les mécanismes d'action du lithium dans le trouble bipolaire [73].

<i>Cibles du lithium</i>	<i>Rôle dans la transduction du signal intracellulaire</i>	<i>Perturbations dans le trouble bipolaire</i>	<i>Actions du lithium</i>
Adénylcyclase (AC) et adénosine monophosphate cyclique (AMPc)	AC et AMPc sont activées par la transmission mono-aminergique ; cela stimule le second messenger qui régule ainsi la neurotransmission	Altération de la sensibilité du système en raison d'une modulation de la neurotransmission excitatrice	Modulation de la neurotransmission en augmentant les taux de base d'AC et d'AMPc, ce qui minimise les fluctuations amples qui surviennent en réponse à la stimulation mono-aminergique
Transporteur du myo-inositol sodium-dépendant (SMIT)	Responsable de l'entrée de l'inositol dans la cellule	Augmentation du flux entrant d'inositol dans la cellule	Inhibition de l'expression du SMIT, ce qui limite l'entrée de l'inositol dans la cellule et contribue à sa déplétion dans la cellule
Inositol-monophosphatase (IMPase) et inositol polyphosphate 1-phosphatase (IPPase)	Enzymes régulatrices dans le cycle du phospho-inositol, impliquées respectivement dans la transformation de l'inositol biphosphate en inositol phosphate et de l'inositol phosphate en myo-inositol (communément appelé inositol)	Augmentation dans manie et dans la dépression	Inhibition directe de l'IMPase et de l'IPPase ; ainsi le cycle de production intracellulaire de l'inositol est-il ralenti, ce qui provoque une déplétion en inositol
Protéine kinase C (PKC)	Module la transmission pré- et post-synaptique	Augmentation dans la manie	Inhibition de la PKC et, par conséquent, réduction la neurotransmission excitatrice
<i>Myristoylated alanine-rich C kinase substrate</i> (MARCKS)	Cible d'aval de PKC, est impliqué dans l'excitabilité neuronale, la neurotransmission, les modifications de l'expression génique et la plasticité cellulaire	Augmentation dans la manie	Inhibition de MARCKS directe et indirecte (via son action sur PKC)
<i>Brain-derived-neurotrophic-factor</i> (BDNF) et lymphocytes B ₂ (LB-2)	Protéines neuroprotectrices activées par CREB (<i>CAMP response element binding transcription factor</i>) qui est une cible d'aval de l'AC et de l'AMPc	Diminution dans le trouble bipolaire	Augmentation des taux de BDNF et LB-2, en raison de l'action de CREB par l'action du lithium sur l'AMPc
Glycogène synthétase kinase 3 (GSK-3)	Régule la synthèse du glycogène, la transcription génique, la plasticité synaptique, la structure cellulaire et ses capacités de résilience	Dérégulation	Inhibition de la GSK et activation du circuit neuroprotecteur de la protéine kinase B

Dans cette perspective, une étude [103] a même montré que l'ajout de l'aspirine à la lithiothérapie pouvait ralentir l'évolution du trouble bipolaire. Enfin, C. Cruceanu et al. [28] ont étudié récemment l'action du lithium sur l'expression du gène *synapsin II* (une phosphoprotéine neuronale possiblement impliquée dans la susceptibilité génétique au trouble bipolaire) sur des cellules lymphoblastiques de patients maniaco-dépressifs.

Lithium et génétique

On connaît l'action du lithium [77] sur les gènes de l'horloge interne (dans les noyaux suprachiasmiques). Celle-ci serait fragilisée dans le trouble bipolaire. Ceci expliquerait la sensibilité des patients bipolaires aux privations de sommeil, aux *jet-lags*, aux changements de saisons mais aussi leur retard de phase et leurs troubles du sommeil même en période

intercritique. Les gènes *CLOCK* et *BMAL1* jouent un rôle clef dans la régulation de l'horloge interne. Ils activent l'expression des gènes circadiens *PER* et *CRY* (qui exerce un rétrocontrôle sur leur propre transcription). *CLOCK* et *BMAL1* activent également la transcription de récepteurs nucléaires liés à l'acide rétinoïde (*REV-ERB* et *ROR*). Cette boucle de transcription s'accomplit en 24 heures. Les travaux de J. Li et al. [65] *in vivo* sur des rongeurs sous lithium et *in vitro* (sur des tissus d'animaux lithiotraités) ont montré que la période d'activité motrice et l'amplitude des oscillations des molécules circadiennes étaient augmentées grâce au lithium (probablement par activation de la protéine *PER2*) dans les noyaux suprachiasmatiques, les tissus pulmonaires et les fibroblastes.

Des anomalies du système glutamatergique (impliqué dans le développement et la plasticité synaptiques) sont possiblement incriminées dans la genèse du trouble bipolaire. L'équipe de F. Benedetti [29] a montré une influence du polymorphisme fonctionnel du gène *SLC1A2* codant le transporteur du glutamate sur l'évolution de la maladie maniaco-dépressive. Le sous-type T sauvage homozygote s'accompagne d'un plus faible taux de récurrence et d'une meilleure réponse au lithium alors que le sous-type G homozygote est corrélé à un plus fort taux de rechute, les sous-types hétérozygotes étant des phénotypes intermédiaires. Il y aurait donc une interaction entre le lithium et le système glutamatergique (via le génotype *SLC1A2-181A>C*).

Lithium et imagerie cérébrale

Dans une récente revue de la littérature visant à analyser l'impact des traitements médicamenteux sur les résultats des études d'imagerie cérébrale dans le trouble bipolaire, D. Hafeman et al. [51] concluent que le résultat le plus robuste concernant l'imagerie anatomique (20 études sur 45) est le suivant : seul le lithium (contrairement aux anticonvulsivants et aux antipsychotiques) est associé à une augmentation du volume cérébral dans les régions impliquées dans la régulation des émotions.

Parallèlement, l'étude contrôlée d'imagerie fonctionnelle (tractographie par tenseur de diffusion) de F. Benedetti et al. [14] a objectivé des atteintes de la gaine de myéline et une altération bilatérale de l'intégrité des faisceaux de substance blanche reliant le cortex cingulaire subgénéral et les amygdales ainsi que des faisceaux connectant les différentes régions (subgénérale, supragénérale et postérieure) du cortex

cingulaire, impliquées dans la régulation des émotions. Ces auteurs avancent l'hypothèse d'une anomalie de la myélinisation et des oligodendrocytes. Enfin, ils soulignent la moindre altération des gaines de myéline chez les patients bipolaires traités par lithium, comparativement aux malades sous anticonvulsivants, antidépresseurs ou antipsychotiques. L'hypothèse de propriétés promyélinisantes des sels de lithium est avancée.

L'étude de G. Moore [79] a montré, il y a plus de 10 ans, une augmentation du volume global de substance grise chez les patients bipolaires après 4 semaines de lithiothérapie.

Un travail récent chez le rongeur est venu corroborer ces résultats. Des rats qui ont reçu pendant 8 semaines de l'halopéridol (groupe HAL) ou du lithium (groupe LI) ont été soumis à des IRM (imagerie par résonance magnétique) anatomiques *in vivo* à l'arrêt des traitements et 8 semaines plus tard puis *in post-mortem*. Le groupe HAL présente une diminution du volume cérébral total de 4 p. 100, une diminution du volume de la substance grise de 6 p. 100 et une augmentation du striatum de 14 p. 100. Ces modifications disparaissent 8 semaines après l'arrêt de l'halopéridol.

En revanche, dans le groupe LI, le volume cérébral total augmente de 5 p. 100 et la substance grise totale de 3 p. 100 sans altération du striatum. Ces modifications persistent 8 semaines après l'arrêt du lithium et *in post-mortem*. Les auteurs précisent que les diminutions de volumes sont plutôt rostrales dans le groupe HAL et les augmentations plutôt caudales dans le groupe LI.

Plusieurs études se sont intéressées à l'influence du lithium sur le volume hippocampique des patients bipolaires. Dans la dépression unipolaire, la diminution du volume des hippocampes est bien documentée ; elle est plus controversée dans le champ des troubles bipolaires. Dans leur méta-analyse sur le sujet, T. Hajek et al. [54] tendent à montrer que les patients bipolaires sous lithium (sauf si la durée de prescription est limitée dans le temps) présentent des volumes hippocampiques plus élevés que les sujets sains et que les patients non traités par le lithium. Celui-ci corrigerait l'altération des hippocampes qui serait un biomarqueur d'un stade avancé du trouble bipolaire. Ces auteurs ont confirmé les résultats de leur méta-analyse, dans une étude [55] où ils montrent que les 12 patients bipolaires (malades depuis plus de 10 ans) traités par lithium depuis moins de 3 mois ont un volume hippocampique plus faible que les sujets sains ; en revanche, les 17 patients

(souffrant également d'un trouble bipolaire depuis plus de 10 ans) recevant du lithium depuis plus de 2 ans présentent des hippocampes comparables aux contrôles et au groupe de jeunes patients (âgés de 15 à 30 ans).

Une autre étude réalisée chez 17 adolescents bipolaires [12], âgés de 13 à 19 ans, corrobore également ces résultats. Au début du trouble bipolaire, le volume de l'hippocampe ne semble pas altéré (pas de différence significative entre les patients et les sujets sains, en revanche le volume l'hippocampe droit est augmenté chez les patients sous lithium).

Cette diminution de volume traduirait l'évolution de la maladie avec l'avancée en âge. Seul le lithium semble contrecarrer a priori cette altération des structures anatomiques de la mémoire.

K. Yucel et al. [117], dans leur étude d'imagerie anatomique, ont comparé des patients bipolaires (vierges de tout psychotrope avant l'inclusion) mis sous lithium, à des sujets sains et à un groupe de patients bipolaires sous lamotrigine ou acide valproïque. Après seulement 8 semaines de traitement, les patients sous lithium présentent une augmentation bilatérale du volume globale (et de la tête) de l'hippocampe par rapport aux sujets contrôles.

Propriétés neuroprotectrices

P. Nunes et al. [82] ont comparé la prévalence de la maladie d'Alzheimer (DTA) chez 66 patients bipolaires âgés euthymiques sous lithium (groupe LI) à 48 patients souffrant de la même pathologie mais sous un autre traitement (groupe AUTRE). Seul 3 patients (soit 5 p. 100) du groupe LI ont reçu un diagnostic de DTA contre 16 (soit 33 p. 100) dans le groupe AUTRE. Ces auteurs ont évoqué comme facteur explicatif la moindre fréquence des épisodes thymiques sous lithium, ou encore l'action inhibitrice de celui-ci sur la glycogène synthétase kinase 3 β (GSK-3 β), ce qui activerait les facteurs de croissance (neurotrophines, *brain-derived-neurotrophic factor* [BDNF]). Le lithium augmenterait ainsi la densité et le volume des cellules nerveuses, la concentration de N-acétyl-aspartate (NAA) et de myo-inositol extracellulaire. Enfin, il protégerait les neurones de l'apoptose et de l'action toxique du glutamate.

Plusieurs études sur des modèles animaux tendent à montrer l'action neuroprotectrice du lithium en cas de traumatisme cérébral, d'accident vasculaire, de maladies d'Alzheimer (DTA), de Huntington, de Parkinson et de sclérose latérale amyotrophique [116].

En ce qui concerne la DTA, il semble que l'intérêt du lithium à faible dose (taux sérique entre 0,25 et 0,50 mmol/l) dès les premiers désordres cognitifs (*mild cognitive impairment*) soit manifeste sur le long terme. O. Forlana et al. [35] ont réalisé un essai contrôlé contre placebo (n = 21) pendant 12 mois en double aveugle. Le traitement par lithium (n = 24) est associé à une diminution significative de la protéine τ dans le liquide céphalorachidien et à une augmentation des performances à l'échelle d'évaluation cognitive de la DTA.

Pour la sclérose latérale amyotrophique, F. Fornai et al. [36] ont mené conjointement une étude clinique qui a montré le ralentissement de l'évolution cette maladie chez des patients traités pendant 15 mois par lithium (avec des taux plasmatiques entre 0,4 et 0,8 mEq/l) et un protocole de modélisation animale sur une souche de souris (G93A). Chez ces rongeurs, le lithium a retardé le début de la maladie et augmenté l'espérance de vie en ralentissant la nécrose des neurones moteurs (par vacuolisation mitochondriale).

Concernant les accidents vasculaires, l'étude de K. Kang [60] a montré que les rats subissant une hémorragie cérébrale provoquée et traités au préalable par lithium depuis 3 jours présentent moins de séquelles neurologiques à 2 jours que les rats sous placebo. Quarante-deux jours plus tard, l'atrophie hémisphérique est moins marquée chez les rats traités par lithium (qui limite la mort cellulaire, l'expression de la cyclo-oxygénase 2 et les réactions gliales autour de l'hématome).

La récente étude bicentrique de T. Hajek, M. Bauer et al. [53] a montré que le taux de N-acétyl aspartate (mesuré par une technique de spectroscopie par résonance magnétique) dans le cortex préfrontal de patients bipolaires traités par lithium depuis plus de 2 ans redevient comparable à celui des sujets contrôles, contrairement aux patients traités depuis moins de 3 mois par le lithium.

Enfin plusieurs études de modélisation animale chez le rongeur ont mis en avant les propriétés antalgiques du lithium qui interagirait avec les récepteurs opioïdiques μ au niveau cérébral [38]. Il réduirait la tolérance et la dépendance à la morphine [3] et la perception douloureuse dans les neuropathies chroniques chez le rat [94]. Toujours chez le rongeur, l'injection de l'antidote de la morphine, la naloxone (un antagoniste opioïdique) limiterait l'effet antalgique du lithium si elle est injectée au préalable [8]. Ces travaux peuvent être rapprochés de l'action positive de lithium dans l'algie vasculaire de la face ou dans le syndrome douloureux de loge [83].

Ces différentes études permettent de mieux comprendre les mécanismes de neuroprotection qui s'installent à court, moyen et long termes grâce à la lithiothérapie. Ces travaux neuroscientifiques (de biologie, de génétique et d'imagerie) constituent un développement extraordinaire de l'intuition de J. Cade [19] qui percevait déjà un lien entre l'efficacité du lithium et l'étiologie de la maladie maniaco-dépressive.

PRESCRIPTION DU LITHIUM EN PRATIQUE CLINIQUE

Les modalités d'utilisation des sels de lithium sont aujourd'hui bien établies. Elles ont fait récemment l'objet de plusieurs publications sous la forme de textes de recommandation ou de synthèse.

Critères de choix de la lithiothérapie

M. Schou [96] distingue les troubles bipolaires typiques (bipolaires I, avec symptômes thymiques congruents à l'humeur) des troubles atypiques (bipolaires II, cycles rapides, symptômes thymiques non congruents, manies dysphoriques, co-morbidités) : les premiers étant l'indication reine d'une lithiothérapie à visée prophylactique. À cette distinction « qui fait toute la différence » selon M. Schou, on peut aujourd'hui ajouter, en faveur d'un recours à la lithiothérapie, l'existence d'antécédents familiaux de bonne réponse au lithium, d'une polarité maniaque prédominante, d'une séquence évolutive MDI (manie, dépression, intervalle libre). L'efficacité de la lithiothérapie est surtout avérée chez les bipolaires de type I dont l'épisode inaugural de la maladie est un accès maniaque ou hypomaniaque (MDI), dans les formes indéterminées, c'est-à-dire sans périodicité fixe et chez les patients ayant des antécédents familiaux bipolaires. L'existence d'une bonne réponse à la lithiothérapie chez les ascendants du premier degré pourrait constituer un indice favorable.

Plusieurs caractéristiques cliniques permettent de prédire une mauvaise ou une non-réponse à la lithiothérapie [1, 2, 20, 49] : un nombre élevé d'épisodes avant l'instauration du traitement, la dépendance à l'alcool ou à des toxiques, la présence de cycles rapides, un épisode inaugural à type de dépression, la séquence évolutive DMI et les troubles graves de la personnalité.

Parmi les indices biologiques étudiés, seul un rapport érythroplasmatique (REP) du lithium élevé,

c'est-à-dire entre 0,3 et 0,4 mmol/l prédirait une bonne réponse à la lithiothérapie, car il témoigne à la fois d'une bonne pénétration cellulaire du lithium et d'une bonne observance. Les études *in vitro* et l'exploration des systèmes de transport transmembranaire (Li-Na contre-transport) ne permettent pas de sélectionner des populations susceptibles de mieux répondre à la lithiothérapie [39].

Comme avec tous les psychotropes, certaines caractéristiques psychologiques et sociales peuvent être prises en compte. Un sujet isolé, avec une structure psychorigide ou des traits névrotiques, présente des risques de mauvaise observance. L'existence de conflits conjugaux est un autre facteur défavorable.

Contre-indications

Les contre-indications des sels de lithium sont rares :

- le régime sans sel reste une contre-indication absolue ;

- une insuffisance rénale grave, une insuffisance cardiaque, un état de déshydratation sont des contre-indications classiques à l'institution ou à la poursuite d'une lithiothérapie en ambulatoire. Celle-ci peut néanmoins s'envisager en milieu hospitalier, après une correction des désordres métaboliques et avec un contrôle régulier de la concentration plasmatique et intra-érythrocytaire du lithium ;

- la grossesse pendant les trois premiers mois n'est plus considérée comme une contre-indication absolue. Le risque de malformation cardiaque doit être comparé à celui que comporterait l'arrêt de la lithiothérapie. La période de risque de cardiopathie est comprise entre J21 et J50 après la conception. Si un maintien de la lithiothérapie est décidé, une surveillance anténatale stricte s'impose avec une échographie supplémentaire à la 14^e-15^e semaine d'aménorrhée, un réajustement de la posologie et une répartition des prises afin d'éviter des pics plasmatiques trop élevés. En pratique, bien que limité (la récente méta-analyse de R. McKnight et al. [78] ne retrouve pas de risque significativement élevé de malformations congénitales chez les femmes enceintes traitées par lithium), le risque de tératogénéicité impose une mesure de contraception efficace lors de la prescription de sels de lithium chez une femme en âge de procréer ;

- l'allaitement : les sels de lithium passant dans le lait maternel, dans une proportion de 1/2 à 1/3, la lithiothérapie est contre-indiquée chez la femme qui allaite. Le risque lié à une interruption transitoire du

lithium pour permettre la lactation doit être évalué en prenant en compte la fréquence des troubles du post-partum chez les patientes bipolaires ;

– l'utilisation conjointe de certains produits médicamenteux (diurétiques thiazidiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de l'enzyme de conversion...) peut favoriser des risques d'élévation de la lithiémie et de neurotoxicité. Sans constituer des contre-indications, ils impliquent des précautions d'utilisation.

Bilan préthérapeutique

Un examen clinique complet doit être effectué, ainsi qu'un électrocardiogramme (notamment si le patient a plus de 50 ans ou des antécédents cardiovasculaires) et un électro-encéphalogramme en cas d'antécédents neurologiques.

Les examens biologiques habituels, dans le cadre du bilan pré-lithium, sont : numération formule sanguine, ionogramme sanguin, glycémie, clairance de la créatinine, dosage de la TSHus (*thyroid-stimulating hormone* ultrasensible) (recherche d'anticorps antithyroïdiens en cas d'antécédents familiaux ou personnels), calcémie, un test de grossesse chez les jeunes femmes en âge de procréer. Les recommandations du CANMAT [80] préconisent de réaliser un examen cyto bactériologique des urines, une recherche de protéinurie et une clairance des 24 heures (en cas d'antécédents rénaux). Un électrocardiogramme peut être réalisé après 40 ans ou en cas de facteurs de risque cardiovasculaire.

Initiation du traitement

L'ajustement de la posologie en fonction de la lithiémie et l'augmentation de la posologie est progressive. La demi-vie moyenne du lithium dans l'organisme étant de 24 heures, l'état d'équilibre (*steady-state*) est obtenu en théorie en 4 à 5 jours. Après une modification de la posologie, il convient d'attendre ce délai avant de faire un nouveau contrôle de la lithiémie. La fourchette thérapeutique se situe classiquement entre 0,5 et 0,8 mmol/l pour le Téralithe® 250* et entre 0,80 et 1,2 mmol/l pour le Téralithe® LP 400*.

Gellenberg et al. [41] avaient montré une meilleure protection avec des lithiémies élevées (0,8 à 1 mmol/l). Mais ce gain en efficacité était contrebalancé par la survenue d'effets indésirables qui pouvaient limiter l'observance. Ces résultats n'ont pas été confirmés par P. Vestergaard et al. [110, 111].

Certains patients peuvent cependant nécessiter des lithiémies plus faibles (0,3-0,6 mmol/l), en particulier les sujets âgés. Les explications sont diverses : fragilité neurologique, associations médicamenteuses fréquentes, modifications pharmacocinétiques [39].

Les lithiémies élevées exposent à davantage d'effets indésirables et à une mauvaise observance. Dans tous les cas, il importe de déterminer la lithiémie minimale efficace pour chaque individu. M. Schou insiste sur les conséquences d'une variation, même minime, de la lithiémie (0,1 à 0,2 mmol/l) et conseille un contrôle plasmatique dès l'apparition d'effets indésirables ou de signes annonçant une récurrence. Il relativise la valeur des fourchettes lithiémiques proposées et conseille de déterminer pour chaque patient le chiffre de lithiémie optimale (meilleure efficacité pour des effets indésirables minimaux). Le dosage de la concentration intra-érythrocytaire peut permettre un meilleur ajustement posologique : le taux intraglobulaire apparaissant être un meilleur indicateur de la concentration intracérébrale que la concentration plasmatique.

M. Schou [96] signale à ce sujet que la baisse de 30 p. 100 de la lithiémie entraîne une nette amélioration de la tolérance.

Surveillance

L'intervalle de temps entre deux contrôles de la lithiémie varie de 2 à 6 mois ; une fréquence plus élevée est nécessaire en début de traitement ou lors des modifications de la posologie, en cas de changement de l'état clinique, lors de pathologies somatiques intercurrentes et de l'institution, de la modification ou de l'arrêt d'un traitement associé, chez la femme enceinte et le sujet âgé. Il est justifié d'associer systématiquement celui de la créatininémie en raison du risque de retentissement rénal.

Un dosage de la TSH est effectué à 3 mois et est renouvelé tous les ans avec un contrôle échographique en cas de goitre ou d'hypothyroïdie. L'exploration d'une anomalie lipidique (EAL) est pratiquée chaque année, avec un contrôle de la calcémie, de la glycémie, la recherche d'une protéinurie.

EFFETS INDÉSIRABLES

Ils sont le plus souvent bénins, parfois transitoires et, dans la majorité des cas, dose-dépendants. Un

ajustement de la posologie est le plus souvent suffisant pour en réduire l'incidence.

Tremblements

Les tremblements surviennent fréquemment en début du traitement. Ils sont fins et concernent les extrémités digitales. Ils peuvent être aussi le premier signe d'un surdosage.

Si ce tremblement est invalidant et persiste après un éventuel ajustement posologique, différentes mesures sont proposées : le recours à une forme à libération prolongée ou à une prise unique le soir voire l'indication d'un traitement antitremorique, de type propranolol (Avlocardyl®).

Troubles digestifs

Les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) surviennent en début du traitement et disparaissent de manière spontanée ou avec certaines mesures (prise du produit au milieu du repas, passage à une forme simple). Leur persistance (ou leur réapparition) doit faire contrôler la lithiémie : ils peuvent être le signe annonciateur d'un surdosage ou en favoriser la survenue. La perception d'un goût métallique est parfois rapportée. Le passage au Téralithe® 250 peut atténuer les effets digestifs, peut-être liés à la forme à libération prolongée.

Troubles de la fonction rénale

Les troubles les plus fréquents sont les syndromes polyuropolydipsiques qui, dans leur forme mineure, peuvent concerner plus de la moitié des patients sous lithium.

Syndrome polyuro-polydipsique

Dans la majorité des cas (plus de la moitié des patients), le lithium provoque une diminution de la capacité de concentration des urines. Le diabète insipide néphrogénique est plus rare, mais sa fréquence reste diversement appréciée (jusqu'à 45 p. 100) [78]. Il est provoqué par une insensibilité des cellules du tube collecteur à l'hormone antidiurétique. Cette propriété du lithium a conduit des néphrologues à recourir au lithium en cas de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. La prise en charge du diabète insipide repose sur le réajustement de la posologie

de lithium, la limitation à une prise par jour, l'adjonction de potassium. L'utilisation de diurétiques épargneurs potassiques ne peut s'envisager que dans une structure permettant une surveillance clinique étroite. Il ne doit en aucun cas être tenté de le traiter par une restriction hydrique.

Syndrome néphrotique

Le syndrome néphrotique est lié à une atteinte glomérulaire et se caractérise par une protéinurie supérieure à 3 g/j, une protidémie inférieure à 60 g/l, une albuminémie inférieure à 30 g/l et des œdèmes [64]. Rare, il est réversible à l'arrêt du traitement.

Insuffisance rénale

La toxicité du lithium sur la fonction rénale est aujourd'hui bien établie. Elle concerne des patients qui ont reçu le traitement pendant plusieurs dizaines d'années à des posologies souvent élevées afin d'obtenir des taux de lithiémie autour de 1 mmol/l. Elle est liée à une atteinte du tissu interstitiel et devient irréversible au stade de la constitution d'une fibrose.

Le taux de prévalence est difficile à préciser. Il représenterait 0,3 p. 100 de toutes les causes d'insuffisance rénale chronique en France [86]. C'est la surveillance trimestrielle de la fonction rénale qui constitue la meilleure garantie de protection : lithiémie et créatininémie avec calcul de clairance de la créatinine (MDRD) et du débit de filtration glomérulaire et une consultation avec un néphrologue en cas d'anomalie.

Troubles endocriniens et métaboliques

Les troubles endocriniens sont sur-représentés par les dysfonctionnements thyroïdiens.

Troubles thyroïdiens

La fréquence des troubles thyroïdiens (goitre, hypothyroïdie, thyroïdite) justifie un contrôle annuel de la TSH ultrasensible (TSHus). Ces troubles concernent jusqu'à 40 p. 100 des sujets et plus particulièrement chez les personnes âgées et en cas de prédisposition (sexe féminin, tabagisme, carence en iode, vulnérabilité génétique...) [30].

L'observation de cet effet indésirable a conduit à utiliser les sels de lithium dans le traitement d'hypothyroïdies. Le lithium exerce une action directe sur la thyroïde avec une réduction de la sécrétion d'hormones thyroïdiennes. Plusieurs mécanismes ont été

identifiés : une diminution des apports d'iode, une action directe sur la thyroglobuline, une réduction de sécrétion de la thyroxine (T_4) et de la tri-iodothyronine (T_3). Une action directe du lithium est possible sur la sécrétion de TSH.

GOITRE

La survenue d'un goitre est fréquemment constatée [59]. Elle est à imputer à l'élévation de la TSH et une action sur la tyrosine kinase. Le contrôle systématique par une échographie des patients traités par sels de lithium permet de relever une fréquence de 40 p. 100 chez les patients traités depuis 5 ans et 50 p. 100 chez ceux recevant le lithium depuis 10 ans [31]. En cas de survenue d'un goitre, l'indication d'une échographie se justifie. Elle peut même s'envisager tous les 5 ans en raison de l'incidence élevée.

HYPOTHYROÏDIE

L'hypothyroïdie est une complication fréquente de la lithiothérapie [78]. Elle survient préférentiellement chez la femme, après 50 ans, et sur un terrain prédisposé (notion d'antécédents familiaux). Elle peut être d'apparition précoce, dès le troisième mois de traitement ou plus tardivement après plus d'un an [58]. Elle est infraclinique dans la majorité des cas, se limitant à une simple élévation de la TSH ou manifeste avec un abaissement de la T_4L , une élévation de la TSH et une symptomatologie clinique évocatrice. Le plus souvent, elle est réversible à l'arrêt du lithium. Cette hypothyroïdie est secondaire dans la majorité des cas à une diminution de la sécrétion d'hormones thyroïdiennes, mais peut être aussi imputée à une augmentation des taux d'anticorps antithyroïdiens (antithyropéroxidase [anti-TPO]). Le plus souvent, elle ne nécessite pas l'arrêt du lithium et se corrige avec une supplémentation en hormones thyroïdiennes de synthèse. Un avis endocrinologique est recommandé devant toute anomalie répétée du taux de TSH [64].

HYPERTHYROÏDIE

Des cas d'hyperthyroïdies ont été signalés. Le mécanisme causal reste hypothétique et peut être lié à une pathologie thyroïdienne préexistante. À la différence de l'hypothyroïdie, sa découverte implique l'interruption de la lithiothérapie et une prise en charge spécifique en fonction de la nature de l'hyperthyroïdie.

HYPERPARATHYROÏDIE

Les cas d'hypercalcémie sont relativement fréquents et, dans un tiers des cas, ils sont associés à une hyperparathyroïdie avec une élévation de la

parathormone (PTH) circulante [78]. Comme pour l'hypothyroïdie, il existe une sur-représentation féminine [97]. Dans la majorité des cas, ce risque d'apparition est tardif [13]. L'une des hypothèses retenues serait un dérèglement du rétrocontrôle. Le lithium bloquerait les récepteurs calciques et augmenterait ainsi la PTH ce qui provoquerait une élévation de la calcémie [104].

Prise de poids et troubles métaboliques

Une prise de poids comprise entre 4 et 10 kg et survenant en dehors de toute pathologie endocrinienne concerne près d'un tiers des patients sous lithium. Elle a des conséquences immédiates sur la qualité de l'observance [108]. Elle doit être prévenue dès l'initiation de la lithiothérapie en recommandant de manière systématique certaines mesures diététiques. Les mécanismes incriminés sont :

- une éventuelle dysthyroïdie dont les premières manifestations peuvent être le gain pondéral ;
- une possible potomanie avec absorption importante de boissons sucrées ;
- une rétention sodée ;
- une action insuline-like exercée par le lithium sur le métabolisme des hydrates de carbone et des lipides avec une augmentation de la pénétration intracellulaire du glucose ;
- une stimulation de l'appétit par l'action du lithium sur l'hypothalamus via les récepteurs sérotoninergiques.

Comme la plupart des effets indésirables du lithium, la prise de poids induite par le lithium semble dose-dépendante, avec une réduction du risque quand les lithiémies sont inférieures à 0,8 mmol/l. Le rôle des autres psychotropes associés et l'influence des troubles de l'humeur sur les comportements alimentaires doivent aussi être pris en compte.

Troubles de la sexualité

Des troubles de la sexualité peuvent être signalés par les patients, et trop souvent à l'origine d'arrêt du traitement. La baisse du désir sexuel pourrait être imputée au syndrome psychologique du lithium et plus particulièrement à l'émoussement affectif. Néanmoins, la majorité des produits psychotropes peuvent induire de tels troubles.

Troubles cutanés

Les troubles cutanés sont des effets indésirables qui classiquement ne sont pas dose-dépendants. Ils

peuvent être induits, révélés ou aggravés par les sels de lithium. Ils ont été décrits pour la première fois en 1968 [39] : éruption acnéiformes, éruption scarlatinoïdiforme, pityriasis versicolor, éruption érythémateuse maculopapulaire, dermite herpétiforme, maladie de Darier, maladie de Verneuil...

L'étude la plus récente fait ressortir trois types de pathologie : l'acné dans 33 p. 100 des cas, la dermite séborrhéique (12 p. 100) et le psoriasis (6 p. 100). Le pourcentage global de manifestations cutanées sous lithium est de 45 p. 100 [23]. Le mécanisme étiopathogénique serait une stimulation de la production de cellules neutrophiles et une infiltration de l'épiderme.

Acné

H. Chan et al. [23] relèvent une fréquence de 33 p. 100 chez les patients prenant du lithium comparé à une incidence de 9 p. 100 dans le groupe témoin. Les facteurs prédisposants sont le sexe féminin, l'existence d'antécédents personnels et familiaux. L'atteinte se situe au niveau du tronc et des membres et se différencie de l'acné traditionnelle par l'absence de kystes.

Psoriasis

Le lithium peut induire ou aggraver un psoriasis préexistant. Il est comme l'acné une cause de mauvaise observance, voire d'arrêt de traitement. Sa fréquence est diversement appréciée et son délai d'apparition est relativement rapide.

Atteinte des phanères

Des chutes de cheveux et des modifications de la texture des cheveux et des ongles ont été décrites. Plus fréquent chez la femme, cet effet indésirable concernerait 10 à 20 p. 100 des patients sous lithium. Ces chiffres élevés doivent tenir compte des hypothyroïdies, des états de stress et des traitements associés (dont le valproate).

Autres troubles cutanés

La maladie de Darier, ou dyskératose folliculaire, peut être révélée ou aggravée par le lithium [32]. Le valproate est préférentiellement indiqué compte tenu de sa meilleure tolérance à ce niveau. Les autres troubles (folliculites, maladie de Verneuil, dermatites séborrhéiques, atteintes des muqueuses) sont plus exceptionnels mais peuvent aussi conduire à l'arrêt du traitement s'ils persistent.

Troubles neuropsychologiques et neurologiques

Troubles neurocognitifs

Diversement appréciés dans leur fréquence, leur qualité et leur intensité, les troubles neurocognitifs sont des effets indésirables souvent mentionnés par les patients eux-mêmes ; leur réalité est difficile à apprécier. Il convient de distinguer les effets cognitifs qui concernent les fonctions exécutives, l'attention, la mémorisation, et les effets sur la sphère affective et émotionnelle (hyporéactivité émotionnelle, indifférence, diminution de l'activité). Une autre difficulté réside dans l'évaluation des manifestations neurocognitives à imputer à la maladie bipolaire elle-même. Il est aujourd'hui clairement établi que ces manifestations persistent en dehors des épisodes aigus et que le lithium exercerait un effet neuroprotecteur. Ces troubles, s'ils sont directement liés au lithium, peuvent être atténués par une réduction de la posologie.

Symptômes neurologiques

Les tremblements des extrémités, fins d'action et/ou de posture sont des effets indésirables bénins, fréquents et le plus souvent transitoires. Ils sont corrélés aux concentrations plasmatiques et intra-érythrocytaires. D'autres signes neurologiques constatés avec les sels de lithium ont été observés dans des contextes d'intoxication et d'interaction médicamenteuse : syndromes extrapyramidaux, syndromes cérébelleux, convulsions, syndromes pseudo-démontiels ou confusionnels.

Troubles cardiaques

Le lithium peut provoquer des troubles de la repolarisation (altérations de l'onde T, onde U, sous-décalage ST ou allongement du QT) et du rythme (bradycardies sinusales et exceptionnellement bloc sino-auriculaire et bloc atrioventriculaire) [93] ; des troubles de la conduction sont possibles en cas de surdosage [10]. Les troubles graves sont exceptionnels et concernent les sujets de plus de 65 ans ou (et) ayant des antécédents de troubles du rythme.

Autres modifications biologiques

Le lithium peut aussi entraîner une élévation des polynucléaires neutrophiles, et plus exceptionnellement des éosinophiles.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le principal mécanisme est pharmacocinétique et concerne les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et de l'angiotensine. Des cas de neurotoxicité sans élévation de la lithiémie ont été observés avec différents produits (neuroleptiques, carbamazépine, inhibiteurs calciques). Le mécanisme de ces interactions reste inconnu : il pourrait être lié à une addition de la toxicité de chaque produit (Tableau 57-III).

L'association des sels de lithium avec des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou des IMAO

(inhibiteurs de monoamine oxydase) pourrait entraîner une accentuation des effets indésirables sérotoninergiques (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, troubles de la conscience, hypo- ou hypertension, tachycardie, frissons, sueurs, hyperthermie, diarrhée).

L'utilisation conjointe de sels de lithium et d'antidépresseurs ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) n'est pas recommandée si l'on se réfère aux mentions légales en raison du risque de tels syndromes. Cependant, certains textes de recommandations privilégient les antidépresseurs de type IRS en cas de dépression bipolaire dont l'intensité justifie un traitement antidépresseur. C. Hawley et al. [57] néanmoins soulignent à la rareté des syndromes sérotoninergiques.

TABLEAU 57-III. – Lithium et interactions médicamenteuses.

	<i>Avantages</i>	<i>Inconvénients</i>
Carbamazépine	Intérêt de l'association dans les cycles rapides Pas de protection du lithium contre le risque d'agranulocytose	Cas décrits de neurotoxicité
Valpromide	Possible potentialisation thérapeutique	
Divalproate	Intérêt en deuxième intention dans les cycles rapides, les états mixtes et en cas de résistance	Augmentation de la fréquence des effets indésirables (prise de poids, sédation, tremblement, troubles digestifs, perte de cheveux)
Lamotrigine	Intérêt rapporté dans les dépressions bipolaires	Non signalé
Neuroleptiques	Intérêt dans états maniaques aigus et manies délirantes	Observations de neurotoxicité
Antidépresseurs	Intérêt en cas de résistance à un traitement antidépresseur et dans les dépressions bipolaires	Syndrome sérotoninergique avec les ISRS Risque d'apparition de cycles rapides avec les imipraminiques
Antipsychotiques de deuxième génération	Complémentarité thérapeutique	Clozapine : syndrome malin, épilepsie Risperidone : syndrome malin Olanzapine : possible addition d'effets indésirables : sédation, prise de poids
IEC, inhibiteurs de l'angiotensine, diurétiques thiazidiques, AINS		Élévation de la lithiémie et risque d'intoxication
Inhibiteurs calciques	Possible potentialisation	Neurotoxicité
Théophylline		Diminution de la lithiémie
Caféine	Correction des tremblements (propranolol)	Augmentation de l'élimination
Bétabloquants		Diminution de l'élimination bradycardie, augmentation de la lithiémie
Topiramate (élimination rénale exclusive)		Interaction très faible avec le lithium
Vérapamil		Le taux d'interaction avec le lithium serait supérieur à 5 p. 100
ISRS		Le lithium pourrait accentuer le syndrome sérotoninergique

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

INTOXICATION AUX SELS DE LITHIUM

L'intoxication peut être aiguë ou chronique. Dans le premier cas, elle est liée à une absorption massive de lithium dans un but suicidaire. Plus exceptionnellement, elle peut être la conséquence d'une dégradation brutale de l'état général avec une déshydratation, une hyponatrémie, une insuffisance rénale aiguë, des vomissements et diarrhées sévères et répétées, une restriction des apports hydriques et sodés...

Les intoxications chroniques peuvent être dues à de nombreuses causes, mais elles sont favorisées avant tout par l'absence de contrôle de la lithiémie nécessaire au réajustement de la posologie. Les situations les plus fréquemment rencontrées sont les interactions médicamenteuses avec des traitements qui favorisent l'élévation de la lithiémie (AINS, IEC, inhibiteurs de l'angiotensine, diurétiques thiazidiques...), l'insuffisance rénale, les maladies intercurrentes avec fièvre, vomissement, diarrhée, la réduction des apports sodés...

Dans de telles situations, il est conseillé d'arrêter transitoirement la lithiothérapie ou de réduire la posologie en vérifiant la lithiémie. En cas de voyage dans les pays chauds, la surveillance doit être renforcée et un supplément sodé peut s'avérer justifié.

Le tableau d'intoxication se caractérise par l'apparition progressive de tremblements amples des extrémités, d'une dysarthrie, de nausées, vomissements et diarrhées, de troubles visuels, de vertiges, d'une somnolence, d'un état d'apathie, d'une distractibilité, d'une confusion, d'une hyperreflexie ostéotendineuse. En cas d'hyperlithiémie supérieure à 2,5 mmol/l, le tableau se complète d'un état comateux, de crises d'épilepsie et de troubles du rythme et de la conduction cardiaques. Le pronostic est conditionné par le niveau d'hyperlithiémie et surtout la durée de l'intoxication. La prise en charge se fait en milieu spécialisé en raison des risques cardiologiques, neurologiques, rénaux et du désordre hydroélectrolytique.

DURÉE DU TRAITEMENT

La durée de la lithiothérapie doit être envisagée avec le patient dès la prescription initiale. Un traitement « négocié » peut faciliter la prise en charge en fixant par exemple la durée du traitement à 3 ans avec réévaluation au terme de cette période. Une décision de lithiothérapie ne peut être prise que si prescripteur

et patient ont compris la nécessité d'un maintien du traitement pendant au moins 2 ans avant une évaluation de l'efficacité. La décision d'arrêter peut se justifier s'il n'y pas eu de réduction de la fréquence et de l'intensité des épisodes après ce délai. En pratique, il est admis de poursuivre la lithiothérapie le plus longtemps possible. Outre les cas d'inefficacité, d'intolérance marquée, ou de décision de grossesse, la question d'un arrêt du traitement pourra aussi se poser après plusieurs années de lithiothérapie efficace.

ARRÊT DU TRAITEMENT

Un risque de rechute dépressive et surtout maniaque est à craindre dans les mois qui suivent l'arrêt du traitement. Dans l'étude de G. Faedda et al. [34], plus de la moitié des bipolaires ont présenté une récurrence après l'arrêt de la lithiothérapie. Les arrêts prématurés pourraient favoriser un risque d'aggravation de la maladie bipolaire ; soit par réaction de sevrage, soit par simple réapparition de symptômes plus aigus de la maladie maniaco-dépressive. Certains auteurs ont signalé un risque plus faible de rechute lorsque l'arrêt de la lithiothérapie a été progressif [7].

L'arrêt du traitement unilatéralement décidé par le patient peut être le premier signe de récurrence du trouble thymique et faire croire à l'aggravation de la maladie secondairement à l'interruption de la lithiothérapie. Lorsque la lithiothérapie est interrompue pour effets indésirables trop invalidants ou projet de grossesse, une surveillance clinique est recommandée.

Des cas de rupture d'efficacité suivant l'interruption transitoire de la lithiothérapie ont été rapportés. Il est alors proposé de recourir transitoirement à une autre thérapeutique avant de refaire ultérieurement une nouvelle tentative de lithiothérapie. Cette observation n'est pas retrouvée par L. Tondo et al. [107].

Bien que la réalité des phénomènes de sevrage et de rebond de la maladie à l'arrêt du lithium n'ait jamais pu être confirmée, il est conseillé de recourir, dans la mesure du possible, à un arrêt très progressif lorsque celui-ci s'impose [7].

CONCLUSION

Le lithium est médicament actif et sûr qui, lorsqu'il est indiqué, devrait être prescrit en première intention dans le traitement du trouble bipolaire de type I (avec

polarité maniaque prédominante notamment) [74]. Les avis d'experts tendent à revaloriser la prescription du lithium dans le traitement curatif de la manie et dans le traitement prophylactique du trouble bipolaire à polarité maniaque prédominante. La lithiothérapie doit être surveillée et les posologies adaptées à l'évolution de l'état clinique et à la tolérance. L'éducation thérapeutique du patient et la rigueur de son observance sont deux éléments essentiels pour le succès et la sécurité du traitement. Les associations avec d'autres stabilisateurs de l'humeur (comme la lamotrigine en cas de phases dépressives actives) ou des antipsychotiques de nouvelles générations apparaissent comme des stratégies pertinentes. La meilleure connaissance neuroscientifique de ses multiples mécanismes d'action éclairera sans doute les modalités de sa prescription à l'avenir (en fonction des taux sériques notamment). À long terme, le problème majeur de la lithiothérapie étant la tolérance rénale, il est probable (en raison de l'allongement de l'espérance de vie) que le recours à de faibles posologies se développera à l'avenir chez des patients stabilisés depuis plusieurs années. Ce cation alcalin dont les propriétés ont été découvertes empiriquement, seul thymorégulateur au sens strict [10], est aujourd'hui remis en lumière grâce à l'avancée des neurosciences.

RÉFÉRENCES

1. AAGAARD J, VESTERGAARD P. Predictors of outcome in prophylactic lithium treatment : a 2-year prospective study. *J Affect Disord*, 1990, *18* : 259-266.
2. ABOU-SALEH MT. Who responds to prophylactic lithium therapy ? *Br J Psychiatry*, 1993, *163* : 20-26.
3. Alborzi A, Mehr SE, Rezania F et al. The effect of lithium chloride on morphine-induced tolerance and dependence in isolated guinea pig ileum. *Eur J Pharmacol*, 2006, *545* : 123-128.
4. AMSTERDAM JD, MAISLIN G, POTTER L, GIUNTOLI R. Reduced rate of recurrent genital herpes infections with lithium carbonate. *Psychopharmacol Bull*, 1990, *26* : 343-347.
5. AMSTERDAM JD, MAISLIN G, RYBAKOWSKI J. A possible antiviral action of lithium carbonate in herpes simplex virus infections. *Biol Psychiatry*, 1990, *27* : 447-453.
6. BALANCE INVESTIGATORS AND COLLABORATORS, GEDDES JR, GOODWIN GM 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* : 385-395.
7. BALDESSARINI RJ, TONDO L, FAEDDA GL et al. Effects of the rate of discontinuing lithium maintenance treatment in bipolar disorders. *J Clin Psychiatry*, 1996, *57* : 441-448.

8. BANAFSHE HR, MESDAGHINIA A, ARANI MN et al. Lithium attenuates pain-related behavior in a rat model of neuropathic pain : possible involvement of opioid system. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, *100* : 425-430.
9. BANERJEE U, DASGUPTA A, ROUT JK, SINGH OP. Effects of lithium therapy on NA⁺-K⁺-ATPase activity and lipid peroxidation in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012, *37* : 56-61.
10. BAUER M, GROF P, MÜLLER-OERLINGHAUSEN B. Lithium in neuropsychiatry, the comprehensive guide. Abingdon, Oxon (UK), Informa Healthcare, 2006, 532 pages.
11. BAUER MS, MITCHNER L. What is a mood stabilizer ? An evidence-based response. *Am J Psychiatry*, 2004, *161* : 3-18.
12. BAYKARA B, INAL-EMIROGLU N, KARABAY N et al. Increased hippocampal volumes in lithium treated adolescents with bipolar disorders : a structural MRI study. *J Affect Disord*, 2012, *138* : 433-439.
13. BENDZ H, STODIN J, TOSS G, BERGLUND K. Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy : a cross sectional study and the effect of lithium withdrawal. *J Intern Med*, 1996, *240* : 357-365.
14. BENEDETTI F, ABSINTA M, ROCCA MA et al. Tract-specific white matter structural disruption in patients with bipolar disorders. *Bipolar Disord*, 2011, *13* : 414-424.
15. BERTHIER P. De la folie goutteuse. *Ann Méd Psychol*, 1869 : 389-402.
16. BLÜML V, REGIER MD, HLAVIN G et al. Lithium in the public water supply and suicide mortality in Texas. *J Psychiatry Res*, 2013, *47* : 407-411.
17. BOUFIDOU F, NIKOLAOU C, ALEVIZOS B et al. Cytokine production in bipolar affective disorder patients under lithium treatment. *J Affect Disord*, 2004, *82* : 309-313.
18. BURGESS S, GEDDES J, HAWTON K et al. Lithium for maintenance treatment of mood disorders. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001, *2* : CD003013.
19. CADE JFJ. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust*, 1949, *36* : 349-351.
20. CALABRESE J. R, FATEMI S.H., KUJAWA M, WOYSHVILLE M. Predictors of response to mood stabilizers. *J Clin psychopharmacol*, 1996, *16* (Suppl. 1) : 24-31.
21. CALKIN C, ALDA M. Beyond the guidelines for bipolar disorder : practical issue in long-term treatment with lithium. *Can J Psychiatry*, 2012, *57* : 437-445.
22. CARRÈRE MJ, POCHARD. Le citrate de lithium dans le traitement des syndromes d'excitation psychomotrice. *Ann Méd Psychol*, 1954, *112* : 566-572.
23. CHAN H, WING Y, SU R et al. A control study of the cutaneous side effects of chronic lithium therapy. *J Affect Disord*, 2000, *57* : 107-113.
24. CHARCOT JM. Études pour servir à l'histoire de l'affection décrite sous les noms de goutte asthénique primitive, nodosités des jointures, rhumatisme articulaire chronique (forme primitive), etc. Paris, thèse n° 44, 1853, 58 pages.
25. CHARRON D, BARRETT AJ, FAILLE A et al. Lithium in acute myeloid leukaemia. *Lancet*, 1977, *1* : 1307.
26. CIPRIANI A, PRETTY H, HAWTON K, GEDDES JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and

- all-cause mortality in patients with mood disorders : a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry*, 2005, *162* : 1805-1819.
27. COLLADO S, CHARRON D, DEGOS L. Double-blind, placebo-controlled lithium treatment in chemotherapy induced aplasia for acute myeloid leukaemia : reduced antibiotics requirement. *Oncol Tumor Pharmacother*, 1988, *5* : 103-105.
 28. CRUCEANU C, ALDA M, GROF P et al. Synapsin II is involved in the molecular pathway if lithium treatment in bipolar disorder. *PLoS One*, 2012, *7* : e32680.
 29. DALLASPEZIA S, POLETTI S, LORENZI C et al. Influence of an interaction between lithium salts and a functional polymorphism in SLC1A2 on the history of illness in bipolar disorder. *Mol Diagn Ther*, 2012, *16* : 303-309.
 30. DAUMERIE C. Effets du lithium sur la fonction thyroïdienne. *Rev Fr Endocrinol Clin*, 1997, *38* : 191-195.
 31. DEODHAR SD, SINGH B, PATHAK CM et al. Thyroid functions in lithium-treated psychiatric patients : a cross-sectional study. *Biol Trace Elem Res*, 1999, *67* : 151-163.
 32. EHRT U, BRIEGER P. Comorbidity of keratosis follicularis (Darier's disease) and bipolar affective disorder. An indication for valproate instead of lithium. *Gen Hosp Psychiatry* 2000, *22* : 128-129.
 33. EL-MALLAKH RS. Lithium, actions and mechanisms. Washington, American Psychiatric Press, 1996, 150 pages.
 34. FAEDDA GL, TONDO L, BALDESSARINI et al. Outcome after rapid vs gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 1993, *50* : 448-455.
 35. FORLANZA OV, DINIZ BR, RAANOVIC M et al. Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnesic mild cognitive impairment : randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 2011, *198* : 351-356.
 36. FORNAI F, LONGONE P, CAFARO et al. Lithium delays progression of amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2008, *105* : 2052-2057.
 37. FRELAND L, BEAULIEU JM. Inhibition of GSK3 by lithium, from single molecules to signaling networks. *Front Mol Neurosci*, 2012, *5* : 14.
 38. DE GANDARIAS JM, ACEBES I, ECHEVARRIA E et al. Lithium alters mu-opioid receptor expression in the rat brain. *Neurosci Lett*, 2000, *279* : 9-12.
 39. GAY C. Les stabilisateurs de l'humeur. *In* : M Goudemand. Les états dépressifs. Paris, Lavoisier/Médecine Sciences-Publications, 2010 : 428-447.
 40. GAY C. Pratique de la lithothérapie, consensus et controverses. Vélizy-Villacoublay, Doin, 1997, 134 pages.
 41. GELLENBERG et al. The meaning of serum lithium levels in maintenance therapy of mood disorders : a review of the literature. *J Clin Psychiatry*, 1989, *50* : S17-S47.
 42. GENTILE S. Lithium in pregnancy : the need to treat, the duty to ensure safety. *Expert Opin Drug Saf*, 2012, *11* : 425-437.
 43. GERSHON S, CHENGAPPA KNR, MALHI GS. Lithium specificity in bipolar illness : a classic agent for a classic disorder. *Bipolar Disord*, 2009, *11* : 34-44.
 44. GITLIN M, FRYE MA. Maintenance therapies in bipolar disorders. *Bipolar Disord*, 2012, *14* : 51-65.
 45. GIUSTI CF, AMORIM SR, GUERRA RA, PORTES ES. Endocrine disturbances related to the use of lithium. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2012, *56* : 153-158.
 46. GRAMOND A, CONSOLI A, MAURY M, PURPER-OUAKIL D. Les thymorégulateurs chez l'enfant et l'adolescent. *Neuropsychiatrie Enf Ado*, 2012, *60* : 5-11.
 47. GRANDE I, DE ARCE R, JIMÉNEZ-ARRIERO MA et al. Pattern of pharmacological maintenance treatment in a community mental health services bipolar disorder cohort study (SIN-DEPRES). *Int J Neuropsychopharmacol*, 2013, *16* : 513-523.
 48. GRUNZE H, VIETA E, GOODWIN GM et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders : update 2009 in the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry*, 2009, *10* : 85-116.
 49. GUEDJ F. Facteurs prédictifs de réponse au traitement prophylactique par le lithium. *In* : C Gay. Pratique de la lithothérapie, consensus et controverses. Vélizy-Villacoublay, Doin, 1997 : 91-101.
 50. GULOKSUZ S, ALTINBAS K, AKTAS CETIN E et al. Evidence for an association between tumor necrosis factor-alpha levels and lithium response. *J Affect Disord*, 2012, *143* : 148-152.
 51. HAFEMAN DM, CHANG KD, GARRETT AS et al. Effects on neuroimaging findings in bipolar disorder : an updated review. *Bipolar Disord*, 2012, *14* : 375-410.
 52. HAIMOVITCH A, ELIAV U, GOLDBOURT A. Determination of the lithium binding site in inositol monophosphatase, the putative target for lithium therapy, by magic-angle spinning solid-state NMR. *J Am Chem Soc*, 2012, *134* : 5647-5651.
 53. HAJEK T, BAUER M, PFENNIG A et al. Large positive effect of lithium on prefrontal cortex N-acetylaspartate in patients with bipolar disorder : 2-centre study. *J Psychiatry Neurosci*, 2012, *37* : 185-192.
 54. HAJEK T, KOPECEK M, HÖSCHL C, ALDA M. Smaller hippocampal volumes in patients with bipolar disorder are masked by exposure to lithium : a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*, 2012, *37* : 333-343.
 55. HAJEK T, CULLIS J, NOVAK T et al. Hippocampal volumes in bipolar disorders : opposing effects of illness burden and lithium treatment. *Bipolar Disord*, 2012, *14* : 261-270.
 56. HAMBURGER J. Petite encyclopédie médicale, 8^e éd. Paris, Éditions médicales Flammarion, 1950, 1 139 pages.
 57. HAWLEY CJ, LOUGHLIN PJ, QUICK SJ et al. Efficacy, safety, tolerability of combined administration of lithium and selective serotonin reuptake inhibitors : a review of current evidence. Hertfordshire Neuroscience Research Group. *Int Clin Psychopharmacol*, 2000, *15* : 197-206.
 58. JOHNSTON AM, EAGLES JM. Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. *Br J Psychiatry*, 1999, *175* : 336-339.
 59. KALLNER G, PETERSON U. Renal, thyroid and parathyroid function during lithium treatment : laboratory tests in 207 people treated for 1-30 years *Acta Psychiatr Scand*, 1995, *91* : 48-51.

60. KANG K, KIM YJ, KIM YH et al. Lithium pretreatment reduces brain injury after intracerebral hemorrhage in rats. *Neurol Res*, 2012, *34* : 447-454.
61. KAPUSTA ND, MOSSAHEB N, ETZERSDORFER E et al. Lithium in the drinking water and suicide mortality. *Br J Psychiatry*, 2011, *198* : 346-350.
62. KRAUSE I, COHEN J, BLANK M et al. Distribution of two common idiotypes of anticardiolipin antibodies in sera of patients with primary antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus and monoclonal gammopathies. *Lupus*, 1992, *1* : 91-96.
63. KUCHARZ EJ, STERAKOWSKI SJ, GOODWIN JS. Lithium in vitro enhances interleukin-2 production by T cells from patients with systematic lupus erythematosus. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 1993, *15* : 515-523.
64. LE ROY V. Lithium : tolérance, effets secondaires et complications. *In* : Verdoux H. Les thymorégulateurs. Paris, Lavoisier/Médecine Sciences-Publications, 2014.
65. LI J, LU WQ, BEESLEY S et al. Lithium impacts on the amplitude and period of the molecular circadian clockwork. *PLoS One*, 2012, *7* : e33292.
66. LIEB J. Lithium and antidepressants : stimulating immune function and preventing and reversing infection. *Med Hypotheses*, 2007, *69* : 8-11.
67. LIEB J. Lithium and antidepressants : inhibiting eicosanoids, stimulating immunity, and defeating micro-organisms. *Med Hypotheses*, 2002, *59* : 429-432.
68. LIEB J. Immunopotential and inhibition of herpes virus activation during therapy with lithium carbonate. *Med Hypotheses*, 1981, *7* : 885-890.
69. LLORCA PM, COURTET P, MARTIN P et al. Recommandations formalisées d'experts (RFE). *Encéphale*, 2010, *36* (Suppl. 4) : S86-S102.
70. (VAN DER) LOOS MLM, MULDER PGH, HARTONG EGTM et al. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression : a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 2009, *70* : 223-231.
71. MACHADO-VIEIRA R, LUCKENBAUGH DA, SOEIRO-DE-SOUZA MG et al. Early improvement with lithium in classic mania and its association with later response. *J Affect Disord*, 2013, *144* : 160-164.
72. MAES M, DELANGE J, RANJAN R et al. Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression : modulation by psychotropic drugs. *Psychiatry Res*, 1997, *66* : 1-11.
73. MALHI GS, TANIOUS M, DAS P et al. Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. *Current understanding*. *CNS Drugs*, 2013, *27* : 135-153.
74. MALHI GS, TANIOUS M, DAS P, BERK M. The science and practice of lithium therapy. *Aust NZ J Psychiatry*, 2012, *46* : 192-211.
75. MALHI GS, TANIOUS M, GERSHON S. The lithiumometer : a measured approach. *Bipolar Disord*, 2011, *13* : 219-226.
76. MALHI GS, GERSHON S. Ion men and their mettle. *Aust NZ J Psychiatry*, 2009, *43* : 1091-1095.
77. MCCARTHY MJ, NIEVERGELT CM, KELSOE JR, WELSH DK. A survey of genomic studies supports association of circadian clock genes with bipolar disorder spectrum illnesses and lithium response. *PLoS One*, 2012, *7* : e32091.
78. MCKNIGHT RF, ADIDA M, BUDGE K et al. Lithium toxicity profile : a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2012, *379* : 371-728.
79. MOORE GJ, BEBCHUCK JM, WILDS IB et al. Lithium induced increase in human brain grey matter. *Lancet*, 2000, *356* : 1241-1242.
80. NG F, MAMMEN OK, WILTING I et al. The International Society for bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disord*, 2009, *11* : 559-595.
81. NIVOLI AM, MURRU A, GOIKOLEA JM et al. New treatment guidelines for acute mania : a critical review. *J Affect Disord*, 2012, *140* : 125-141.
82. NUNES PV, FORLENZA OV, GATTAZ WF. Lithium and risk for Alzheimer's disease in elderly patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*, 2007, *190* : 359-360.
83. OH LS, LEWIS PB, PRASARN ML et al. Painless, atraumatic, isolated lateral compartment syndrome of the leg : an unusual triad of atypical findings. *Am J Orthoped (Belle Mead, NJ)*, 2010, *39* : 35-39.
84. PACCHIAROTTI I, MAZZARINI L, COLOM F et al. Treatment-resistant bipolar : towards a new definition. *Acta Psychiatr Scand*, 2009, *120* : 429-440.
85. PÉROL JY. Est-il raisonnable que les psychiatres français privent les patients bipolaires français de lithium ? *Ann Méd Psychol*, 2009, *167* : 814-815.
86. PRESNE C, FAKHOURI F, NOEL LH et al. Lithium-induced nephropathy : rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int*, 2003, *64* : 585-592.
87. RAJA M. Lithium and kidney, 60 years later. *Curr Drug Saf*, 2011, *6* : 291-303.
88. RAPAPORT MH, GUYLAI L, WHYBROW P. Immune parameters in rapid cycling bipolar patients before and after lithium treatment. *J Psychiatry Res*, 1999, *33* : 335-340.
89. REJ S, ABITBOL R, LOOPER K, SEGAL M. Chronic renal failure in lithium-using geriatric patients : effects of lithium continuation versus discontinuation : 60-month retrospective study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2013, *28* : 450-453.
90. SCHENKMAN L, BORKOWSKY W, SHOPSIN B. Lithium as an immunologic adjuvant. *Med Hypotheses*, 1980, *6* : 1-6.
91. SCHIOLDANN JA. History of the introduction of lithium into medicine and psychiatry. Australia, Adelaide Academic Press, 2009, 363 pages.
92. SCHIOLDANN JA. The Lange theory of "periodical depressions". A landmark in the history of lithium therapy. Australia, Adelaide Academic Press, 2001, 200 pages.
93. SERINKEN M, KARCIOGLU O, KORKMAZ A. Rarely seen cardiotoxicity of lithium overdose : Complete heart block. *Int J Cardiol*, 2009, *132* : 276-278.
94. SHIMIZU T, SHIBATA M, WAKISAKA S et al. Intrathecal lithium reduces neuropathic pain responses in a rat model of peripheral neuropathy. *Pain*, 2000, *85* : 59-64.
95. SHOU M, JUEL-NIELSEN N, STRÖMGREN E, VOLDBY H. The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 1954, *17* : 250-260.
96. SHOU M. Cinquante ans de traitement par le lithium. *Encéphale*, 2000, *26* : 1-6.

97. SITGES-SERRA A, BERGENFELZ A. Clinical update : sporadic primary hyperparathyroidism. *Lancet*, 2007, *370* : 468-470.
98. SIVADON P, CHANOIT P. L'emploi du lithium dans l'agitation psychomotrice à propos d'une expérience clinique. *Ann Méd Psychol*, 1955, *113* : 790-796.
99. SLUZEWSKA A, SOBIESKA M, RYBABOWSKI JK. Changes in acute-phase proteins during lithium potentiation of antidepressants in refractory depression. *Neuropsychobiology*, 1997, *35* : 123-127.
100. SOEIRO-DE-SOUZA MG, DIAS VV, FIGUEIRA ML et al. Translating neurotrophic and cellular plasticity : from pathophysiology to improved therapeutics for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 2012, *126* : 332-341.
101. SPROULE BA, HARDY BG, SHULMAN KI. Differential pharmacokinetics of lithium in elderly patients. *Drug Aging*, 2000, *16* : 165-177.
102. STAHL SM. Thymorégulateurs. In : SM Stahl. *Psychopharmacologie essentielle*, 2^e éd. française, traduction coordonnée par P Lemoine. Paris, Lavoisier/Médecine Sciences-Publications, 2010 : 667-719.
103. STOLK P, SOUVEREIN PC, WILTING et al. Is aspirin useful in patients on lithium ? A pharmacoepidemiological study related to bipolar disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2010, *82* : 9-14.
104. SZALAT A, MAZEH H, FREUND HR. Lithium-associated hyperparathyroidism : report of four cases and review of the literature. *Eur J Endocrinol*, 2009, *160* : 317-323.
105. TEULIÉ, FOLLIN, BÉGOIN. Étude de l'action des sels de lithium dans les états d'excitation psychomotrice. *Encéphale*, 1955 : 266-285.
106. TOKER L, BELMAKER RH, AGAM G. Gene-expression studies in understanding the mechanism of action of lithium. *Expert Rev Neurother*, 2012, *12* : 93-97.
107. TONDO L, BALDESSARINI RJ, FLORIS G, RUDAS N. Effectiveness of restarting lithium treatment after its discontinuation in bipolar I and bipolar II disorders. *Am J Psychiatry*, 1997, *154* : 548-550.
108. TORRENT C, AMANN B, SANCHEZ-MORENO J et al. Weight gain in bipolar disorder : pharmacological treatment as a contributing factor. *Acta Psychiatr Scand*, 2008, *118* : 4-18.
109. VERNON AC, NATESAN S, CRUM WR et al. Contrasting effects of haloperidol and lithium on rodent brain structure : a magnetic resonance imaging study with postmortem confirmation. *Biol Psychiatry*, 2012, *71* : 855-863.
110. VESTERGAARD P, LICHT RW. 50 years with lithium treatment in affective disorders : present problems and priorities. *World J Biol Psychiatry*, 2001, *2* : 18-26.
111. VESTERGAARD P, LICHT RW, BORDERSEN A et al. Outcome of lithium prophylaxis : a prospective follow-up of affective disorder patients assigned to high and low serum lithium levels. *Acta Psychiatr Scand*, 1998, *98* : 310-315.
112. WERNEKE U, OTT M, SALANDER RENBERG E et al. A decision of long term lithium treatment and the risk of renal failure. *Acta Psychiatr Scand*, 2012, *126* : 186-197.
113. YATHAM L, KENNEDY S, SCHAFFER A 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* : 225-255.
114. YATHAM LN, CALABRESE JR, KUSUMAKAR V. Bipolar depression : criteria for treatment selection, definition of refractoriness, and treatment options. *Bipolar Disord*, 2003, *5* : 85-97.
115. YOUNG AH. More good news about the magic ion : lithium may prevent dementia. *Br J Psychiatry*, 2011, *198* : 336-337.
116. YOUNG W. Review of lithium effects on brain and blood. *Cell Transplant*, 2009, *18* : 951-975.
117. YUCEL K, TAYLOR VH, MCKINNON MC et al. Bilateral hippocampal volume increase in patients with bipolar disorder and short-term lithium treatment. *Neuropsychopharmacology*, 2008, *33* : 361-367.

ANTICONVULSIVANTS ET STABILISATION DE L'HUMEUR

.....

S. Dupont et M. Masson

En biomédecine, la sérendipité (de l'anglais *serendipity*⁽¹⁾) qualifie la faculté de se saisir d'un fait inattendu pour réaliser une découverte ou développer une innovation. Ainsi, en 1966, P. Lambert et al. [32] observent fortuitement, chez des patients épileptiques placés sous un nouvel agent anticonvulsivant, l'amide primaire (ou Dépamide®), une nette amélioration de l'impulsivité, de l'irritabilité et de la labilité émotionnelle. Deux ans plus tard, ils rapportent devant le Congrès de neurologie et de psychiatrie de langue française [33] l'action favorable du Dépamide® sur l'évolution des psychoses maniaco-dépressives. Avec un recul de 6 mois à 2 ans selon les patients, ils constatent « une action normalisante sur l'évolution de certaines psychoses maniaco-dépressives [...] les accès sont espacés [40 p. 100 des patients], d'intensité plus réduite, ils peuvent être supprimés dans les meilleurs cas [20 p. 100] ». Cette découverte a ouvert une nouvelle voie thérapeutique : celle de l'utilisation de certains anticonvulsivants pour stabiliser l'humeur des patients maniaco-dépressifs. Plus récemment, le modèle de l'embrasement (*kindling*) a été proposé par R. Post et al. [47] pour comprendre, de manière plutôt analogique, le mécanisme d'action des molécules anti-épileptiques (plus communément dénommées, en psychiatrie, anticonvulsivants [AC]) dans les troubles bipolaires. Par extension, ces propriétés ont fréquemment été généralisées à l'ensemble des AC sans preuves scientifiques à l'appui. Dans ce chapitre, nous envisagerons l'intégralité des AC en distinguant

les AC avec effets stabilisateurs de l'humeur reconnus des AC avec effets supposés, limités, putatifs ou inconnus, enfin, dont il a été démontré qu'ils n'avaient pas d'effet stabilisateur.

MÉCANISMES D'ACTION PUTATIFS DES ANTICONVULSIVANTS EN TANT QUE STABILISATEURS DE L'HUMEUR

On distingue grossièrement deux principaux mécanismes d'action pour les AC [17] : un effet de réduction de l'excitabilité, soit par effet stabilisateur de la membrane neuronale, soit par effet sur les vésicules présynaptiques (SV2A), soit par effet antiglutamatergique direct ; et un effet de renforcement de l'inhibition GABAergique. L'effet stabilisateur de la membrane neuronale est lié à la modification des flux ioniques au niveau des canaux voltage-dépendants sodiques, calciques, et potassiques. Pour le blocage des canaux sodiques, l'AC se lie aux canaux sodiques inactivés et prolonge leur inactivation en ralentissant le retour à l'état de repos. Le fait de bloquer les canaux sodiques en présynaptique va par ailleurs induire indirectement une diminution de la libération des neurotransmetteurs et notamment du glutamate (plus que du GABA). Les AC suivants sont des bloqueurs à concentration plasmatique thérapeutique des canaux sodiques : la carbamazépine, l'oxcarbazépine, l'eslicarbazépine, la phénytoïne, le valproate de sodium, la lamotrigine, le topiramate, le lacosamide, le felbamate.

Pour le blocage des canaux calciques, les AC semblent bloquer électivement les canaux et courants

(1) Ce mot a été créé par l'écrivain britannique Horace Walpole, au xvii^e siècle, en référence à un conte, *Les trois princes de Sérendip* (mot de persan ancien, désignant Ceylan), qui relate le talent de ces trois voyageurs qui découvrent par accident et avec perspicacité des choses qu'ils ne cherchaient pas.

calciques (de type L et de type T). Ils peuvent également agir en bloquant la recapture du calcium au niveau des terminaisons nerveuses, ou en modulant des protéines de liaison telle que la calmoduline. Les AC suivant bloquent les canaux et courants calciques : l'éthosuximide, la phénytoïne, la gabapentine, la prégabaline et la phénytoïne.

Pour le blocage des canaux potassiques, la rétigabine, nouvel AC, est un bloqueur des canaux potassiques centraux et périphériques.

L'action sur les vésicules présynaptiques SV2A est spécifique du lévétiracétam. La SV2A est une vésicule synaptique qui, lors de sa fusion à la membrane présynaptique, joue un rôle important dans le relargage des neurotransmetteurs.

L'atténuation directe de l'excitation glutamatergique est obtenue par action sur les récepteurs glutamatergiques : kaïnate (topiramate), NMDA (felbamate) ou AMPA (pérampanel à venir).

Le renforcement ou la restauration de l'inhibition GABAergique peut se faire de deux façons : soit en augmentant la quantité disponible de GABA (c'est le cas de la tiagabine qui inhibe la recapture du GABA et du vigabatrin qui inhibe sa dégradation) ; soit en

agissant directement sur les récepteurs GABAergiques, particulièrement sur les récepteurs ionotropes GABA_A (le phénobarbital, les benzodiazépines, le felbamate, le topiramate, et peut-être le valproate de sodium) (Tableau 58-I).

La physiopathologie des troubles bipolaires est, quant à elle, encore mal connue. Différentes hypothèses coexistent mais toutes pointent vers un trouble de la neurotransmission [48]. Ainsi, sur le plan génétique, les nombreux allèles de susceptibilité ont-ils été identifiés concernant des récepteurs ou des transporteurs des neurotransmetteurs : sérotonine, dopamine mais aussi GABA ou glutamate, cibles plus directes de la plupart des AC. L'hypothèse qui prévaut est celle d'un déséquilibre de la neurotransmission avec, d'un côté un excès de transmission glutamatergique et dopaminergique et d'un autre côté un défaut de transmission cholinergique muscarinique. À ce titre, les AC ayant un effet direct sur la transmission glutamatergique ou jouant dessus indirectement (bloqueurs sodiques) pourraient donc s'avérer des stabilisateurs de l'humeur efficaces. Néanmoins, ce n'est pas toujours le cas ; force est de constater qu'il n'y actuellement pas de relation directe évidente entre l'effet des AC sur

TABLEAU 58-I. – Mécanismes d'action des anticonvulsivants.

<i>Anticonvulsivants</i>		<i>Diminution de l'excitation</i>					<i>Augmentation de l'inhibition</i>
<i>DCI</i>	<i>Nom commercial</i>	<i>Na⁺</i>	<i>Ca⁺⁺</i>	<i>K⁺</i>	<i>SV2A</i>	<i>Glutamate</i>	<i>Cl⁻ (GABA)</i>
Carbamazépine	Tégrétol®						
Eslicarbazépine	Zébinix®						
Felbamate	Taloxa®						
Gabapentine	Neurontin®						
Lacosamide	Vimpat®						
Lamotrigine	Lamictal®						
Lévétiracétam	Keppra®						
Oxcarbazépine	Trileptal®						
Phénobarbital	Gardéнал®						
Phénytoïne	Di-Hydan®						
Prégabaline	Lyrica®						
Rétigabine	Trobalt®						
Rufinamide	Inovelon®						
Tiagabine	Gabitril®						
Topiramate	Epitomax®						
Valproate	Dépakine®, Dépakote®						
Vigabatrin	Sabril®						
Zonisamide	Zonégran®						

DCI : dénomination commune internationale.

l'excitabilité et leur action potentiellement stabilisatrice. D'autres hypothèses pourraient rendre compte de cette action (voir le rôle de l'acide arachidonique intracérébral notamment, sur lequel certains AC pourraient jouer de façon sélective via une signalisation spécifique glutamatergique et dopaminergique [48]).

**MÉDICAMENTS AYANT
UNE EFFICACITÉ PROUVÉE
ET RECONNUE**

À ce jour, seuls trois médicaments anti-épileptiques possèdent une indication reconnue par la Food and Drug Administration (FDA) nord-américaine et par la plupart des conférences de consensus dans le traitement des troubles bipolaires [24,60] : le valproate de sodium, la carbamazépine et la lamotrigine (Tableau 58-II).

Par extension de classe et au vu des premières études de la littérature, l'oxcarbazépine et l'eslicarbazépine, deux molécules sœurs de la carbamazépine, y sont souvent associées.

**Valproate de sodium
(ou acide valproïque sel de sodium)**

Différentes formulations

On distingue à l'heure actuelle trois médicaments dérivés du valproate de sodium : le valproate de sodium ou Dépakine® qui existe en formulation à libération prolongée (Dépakine® chrono 500 mg en comprimés ou Micropakine® en sachets granules) ou à libération simple (200 mg) ou en sirop ou soluté buvable à libération simple, une forme intraveineuse existe ; le divalproate de sodium ou Dépakote® (à libération simple à 250 ou 500 mg) ; le valpromide ou dipropylacétamide ou Dépamide® (à libération simple à 300 mg).

Ces trois médicaments s'avèrent assez proches, seule diffère la répartition finale en sel de sodium (valproate de sodium) ou en valproate simple. Le Dépakote® et le Dépamide® sont des prodrogues de la Dépakine®.

La Dépakine® à libération simple ne contient que du valproate de sodium, la Dépakine® LP contient dès le départ un mélange de valproate simple et de valproate de sodium. Le Dépakote® (divalproate de

TABLEAU 58-II. – Données actuelles d'efficacité des anticonvulsivants dans le traitement des troubles bipolaires.

<i>Anticonvulsivants</i>		<i>Efficacité</i>				
<i>DCI</i>	<i>Nom commercial</i>	<i>Reconnue</i>	<i>Potentielle</i>	<i>Très limitée et/ou à confirmer</i>	<i>Sans</i>	<i>Inconnue</i>
Carbamazépine	Tégréto®					
Eslicarbazépine	Zébinix®					
Felbamate	Taloxa®					
Gabapentine	Neurontin®					
Lacosamide	Vimpat®					
Lamotrigine	Lamictal®					
Lévétiracétam	Keppra®					
Oxcarbazépine	Trileptal®					
Phénobarbital	Gardéna®					
Phénytoïne	Di-Hydan®					
Prégabaline	Lyrica®					
Rétigabine	Trobalt®					
Rufinamide	Inovelon®					
Tiagabine	Gabitril®					
Topiramate	Épitomax®					
Valproate	Dépakine®, Dépakote®					
Vigabatrin	Sabril®					
Zonisamide	Zonégran®					

DCI : dénomination commune internationale.

sodium) est composé d'une molécule de valproate de sodium et d'une molécule de valproate dans un rapport de 1/1.

Le Dépakime® se métabolise dans l'organisme en valproate et en valproate de sodium

En France, par usage, et du fait des autorisations de mise sur le marché (AMM) dédiées, la Dépakine® est employée dans l'épilepsie et le Dépakote® et le Dépakime® dans les troubles bipolaires.

Preuves d'efficacité

Le divalproate est indiqué dans le traitement curatif des états maniaques ou hypomaniaques [19, 28, 39]. La revue de K. Macritchie et al. [36] confirme, malgré des données assez limitées, que le valproate est efficace dans le traitement curatif de la manie (plus que le placebo, autant que le lithium mais moins que l'olanzapine). Le valproate et ses apparentés semblent indiqués en cas de cycles rapides [50], de manies dysphoriques, d'états mixtes ou épisodes thymiques secondaires à des pathologies somatiques [12, 19] bien que cela ne fasse pas l'objet d'un réel consensus.

Concernant le traitement de maintenance, K. Macritchie et al. [37] concluent, dans le travail de revue, que le niveau de preuve est insuffisant. Leur efficacité prophylactique en comparaison du lithium ou du placebo n'est pas démontrée. Ces données ont été récemment corroborées par l'étude Balance [4] : chez des patients souffrant d'un trouble bipolaire de type I, le lithium en monothérapie et l'association du lithium et du valproate sont plus efficaces en matière de prévention de la rechute sur 2 ans que le valproate seul. Par ailleurs, cette étude n'a pas mis en évidence de bénéfice de l'association du valproate et du lithium par rapport au lithium seul.

Principaux effets secondaires

Les principaux effets secondaires sont la prise de poids, la perte de cheveux, un tremblement d'attitude, le ralentissement psychomoteur ainsi que les effets secondaires hépatiques (et pancréatiques chez l'enfant). La survenue d'un syndrome extrapyramidal n'est pas exceptionnelle sous valproate.

D'autres effets secondaires peuvent se rencontrer, plus rarement : des thrombopénies, une encéphalopathie (imposant la réalisation d'un électroencéphalogramme (EEG) devant un tableau de sédation avec confusion et astérisis), des troubles digestifs, une anémie, une leucopénie, de rares allergies cutanées, une irrégularité

menstruelle (attention au syndrome des ovaires polykystiques chez la jeune femme en surpoids).

On peut également rencontrer avec le valproate les effets secondaires dits « du système nerveux central » (décrits avec d'autres AC) : une sédation, des vertiges, une diplopie, une ataxie, ou une fatigue.

Précautions d'emploi

Le valproate de sodium est à éviter si possible chez des jeunes femmes en âge de procréer. S'il n'existe pas d'autres ressources thérapeutiques, les posologies devront être les plus faibles possibles (au-dessous de 700 mg si possible). En effet, à ce jour, le valproate de sodium est connu comme étant un des AC les plus tératogènes avec une tératogénicité dose-dépendante : une publication récente a montré qu'en dessous de 700 mg le valproate expose à un risque tératogène de 5,6 p. 100 (versus 2 p. 100 pour la lamotrigine au-dessous de 300 mg), celui-ci augmente à 24,2 p. 100 pour des posologies supérieures à 1 500 mg/j [52]. Une autre préoccupation actuelle est le risque potentiel de retard de développement verbal constaté chez certains enfants nés de mères exposées au valproate de sodium durant leur grossesse [40].

Le valproate de sodium est également à manier avec précaution chez le sujet âgé du fait du risque accru d'encéphalopathie et de sédation.

Il est recommandé, en cas d'instauration d'un traitement par valproate de sodium : de mettre en place un suivi biologique régulier avant et après instauration du traitement (au minimum NFS-plaquettes, bilan hépatique, taux de prothrombine [TP]) ; d'effectuer une titration progressive pour minimiser la survenue des effets secondaires (pas plus de 500 mg/j au début) ; de surveiller certains médicaments co-prescrits (comme les antivitamines K [AVK]), du fait du caractère inhibiteur enzymatique de la molécule qui peut provoquer des surdosages en médicaments ayant un métabolisme hépatique et passant par la voie des cytochromes.

Carbamazépine

Différentes formulations

La carbamazépine existe en deux formulations : en comprimés à libération prolongée (TégrétoL® LP) à 200 mg et 400 mg ou à libération simple (TégrétoL®) à 200 mg ou suspension buvable imposant au minimum deux prises par jour. Il n'existe pas de forme intraveineuse.

Preuves d'efficacité

Après la Dépamide[®], la carbamazépine est le deuxième AC à avoir été utilisé dans le traitement des accès maniaques à partir des années 1980. Une quinzaine d'études contrôlées ont démontré son efficacité dans le traitement curatif de l'état maniaque [19]. Toutefois, une étude contrôlée [58] a montré que celle-ci serait moindre que celle du valproate.

Sur le plan prophylactique, l'efficacité de la carbamazépine serait inférieure à celle du lithium [14]. Cependant, celle-ci pourrait être avantageusement associée au lithium en cas de résistance [8].

Principaux effets secondaires

Les principaux effets secondaires sont ceux dits « du système nerveux central » (globalement similaires à toutes les classes de AC) : la sédation, les vertiges, la diplopie, l'ataxie, la fatigue, ou les troubles de l'accommodation. Plus rarement, on peut rencontrer des effets secondaires hépatiques (cytolyse, hépatite) ou hématologiques (leucopénie, thrombocytopénie, agranulocytose, anémie aplasique) ou allergiques cutanés (jusqu'au syndrome de Stevens-Johnson) imposant une surveillance de la NFS-plaquettes et du bilan hépatique avant mise en route du traitement et régulièrement après et une information spécifique du patient (surtout concernant le risque allergique). Des cytolyses modérées sont fréquentes sous carbamazépine et ne doivent pas, si elles demeurent stables et non évolutives, conduire à arrêter le traitement.

La relative fréquence des hyponatrémies sous carbamazépine peut amener à déconseiller l'association avec d'autres molécules entraînant des hyponatrémies comme les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS).

Enfin les troubles de la conduction cardiaque (BAV2) et la porphyrie aiguë constituent une contre-indication à l'instauration de la carbamazépine.

Précautions d'emploi

La carbamazépine est un médicament inducteur enzymatique qui contre-indique l'emploi d'une pilule œstroprogestative (quel que soit son dosage, micro-, mini-, normo- ou macrodosée) ou progestative pure. On préconise dans ce cas une contraception mécanique ou par stérilet (possible même chez la femme primipare).

Il convient également, le cas échéant de surveiller les taux des médicaments co-prescrits (les AVK, les antihypertenseurs anticalciques et diurétiques,

les neuroleptiques dont l'olanzapine [Zyprexa[®]], ISRS ...) qui risquent de se retrouver en taux infra-thérapeutiques et nécessiter un ajustement de dose. Certaines associations sont à surveiller particulièrement du fait d'interactions réciproques pouvant également entraîner à l'inverse un surdosage en carbamazépine : la sertraline (Zoloft[®]) et le lithium notamment. La co-prescription de carbamazépine et de clozapine (Léponex[®]) peut potentialiser la toxicité hématologique potentielle des deux molécules.

Chez la femme en désir de grossesse, la carbamazépine (idéalement dans sa forme LP pour une meilleure stabilité des taux plasmatiques) peut être prescrite. On préconise alors des doses les plus basses possibles, si possible en dessous de 1 000 mg/j. La plupart des registres font état de taux de tératogénéicité sous carbamazépine proches de ceux de la population générale avec deux bébés : un taux de spina bifida qui reste plus élevé [30], une tératogénéicité qui semble dose-dépendante et nettement majorée au-delà de 1 000 mg/j [52]. On recommande également l'instauration, dans les 3 mois qui précèdent l'arrêt de contraception, d'un traitement par folates à la dose de 5 mg/j, à maintenir pendant le premier trimestre de grossesse. Cette prescription de folates est actuellement relativement controversée quant à sa réelle efficacité (notamment sur sa prévention d'un éventuel spina bifida) [15, 44].

Lamotrigine

Différentes formulations

La lamotrigine (Lamictal[®]) existe en comprimés (dispersibles) avec différents dosages : 2 et 5 mg (formulation pédiatrique), 25 mg, 50 mg, 100 mg et 200 mg. Il n'existe pas de forme intraveineuse ni de formulation à libération prolongée mais la longue demi-vie du médicament autorise, si besoin, une seule prise quotidienne.

Preuves d'efficacité

La lamotrigine a obtenu l'AMM en France, de manière différée par rapport aux autres pays occidentaux, avec une restriction de prescription aux troubles bipolaires de type I, à polarité dépressive prédominante [7, 19]. En pratique, elle est souvent prescrite en association (en particulier avec les sels de lithium) dans cette indication [10]. Ses propriétés prophylactiques antidépressives en font sans doute un médicament de première intention dans le trouble bipolaire

de type II [19, 35]. Plusieurs études soulignent son intérêt dans les formes à cycles à rapides [11] et relèvent ses probables propriétés neuroprotectrices pour expliquer son efficacité sur les troubles cognitifs [13, 31] du trouble bipolaire.

Principaux effets secondaires

Le risque le plus notable avec la lamotrigine est le risque allergique : une éruption cutanée maculopapuleuse, un syndrome de Lyell, voire un syndrome de Stevens-Johnson (*voir* plus loin).

D'autres effets secondaires semblent assez spécifiques de la molécule : l'insomnie (on préconise alors une prise unique le matin), les céphalées, l'excitation voire l'irritabilité, des tremblements (notamment en association avec le valproate de sodium), la diplopie (notamment en association avec la carbamazépine ou l'oxcarbazépine) ou les vertiges. La lamotrigine a plutôt un profil stimulant que sédatif à l'inverse des autres AC.

De façon beaucoup plus rare, on peut rencontrer : une leuconéutropénie, une thrombopénie, ou une cytolysé hépatique qui demande un suivi de la NFS-plaquettes et du bilan hépatique au début du traitement.

Précautions d'emploi

Du fait du risque allergique, la lamotrigine doit toujours être instaurée de façon très progressive ; on recommande 25 mg/j pendant 15 jours, puis une augmentation de 25 mg tous les 15 jours jusqu'à la première dose cible de 100 à 200 mg/j. En cas de co-administration de valproate de sodium (AC inhibiteur enzymatique qui double les concentrations plasmatiques de lamotrigine), la titration devra être encore plus progressive : 25 mg un jour sur deux pendant 2 semaines, puis 25 mg/j pendant 2 semaines jusqu'à la dose cible de 100 mg/j. Le risque d'allergie cutanéomuqueuse doit être mentionné sur l'ordonnance et l'information et les instructions délivrées au patient sur la conduite à tenir en cas de survenue de ce type d'effet secondaire (à savoir un arrêt immédiat du médicament et couverture par une benzodiazépine pour éviter le risque de crises d'épilepsie liées au sevrage, même chez des patients non épileptiques).

La lamotrigine ne contre-indique pas la pilule œstroprogestative mais cette dernière peut diminuer les taux plasmatiques de lamotrigine (surtout si la dose cible est basse) et nécessiter un réajustement de dose de l'AC.

À ce jour, la lamotrigine est l'AC le plus indiqué pour la grossesse. Au-dessous de 300 mg/j, elle a des taux de tératogénicité proches de ceux de la population générale. On recommande l'instauration dans les 3 mois qui précèdent l'arrêt de contraception d'un traitement par folates à la dose de 5 mg/j, à maintenir pendant le premier trimestre de grossesse, de manière tout aussi controversée que pour la carbamazépine [15, 44]. L'allaitement est en revanche actuellement déconseillé.

MÉDICAMENTS AYANT UNE EFFICACITÉ POTENTIELLE

Oxcarbazépine

Différentes formulations

L'oxcarbazépine (Trileptal®) existe en comprimés (à 150, 300 et 600 mg) et en solution buvable (1 ml = 60 mg). Il n'existe pas de formulation intraveineuse ou à libération prolongée du médicament. Deux prises quotidiennes sont donc requises.

Preuves d'efficacité

Selon la récente revue d'A. Vasudev et al. [55], le nombre d'études rigoureuses évaluant l'efficacité de l'oxcarbazépine dans le traitement des épisodes aigus du trouble bipolaire reste insuffisant. La plupart des travaux publiés sont consacrés à la manie. Quelques études se sont intéressées aux états mixtes, à l'hypomanie et aux cycles rapides. Chez l'enfant et l'adolescent, l'efficacité de l'oxcarbazépine n'est pas supérieure au placebo. Chez l'adulte, en monothérapie, ses propriétés antimaniaques seraient analogues à celles du valproate ou du lithium. Cependant, ces résultats ont été retrouvés dans de petites cohortes et la qualité des études reste médiocre.

Concernant le traitement de maintenance, l'efficacité de l'oxcarbazépine n'est pas démontrée [19, 56].

Principaux effets secondaires

Les effets secondaires de l'oxcarbazépine sont proches de ceux de la carbamazépine dans sa forme LP (essentiellement des effets secondaires dits « du système nerveux central », *voir* plus haut).

Néanmoins, l'oxcarbazépine n'a pas, contrairement à la carbamazépine, d'effet auto-inducteur sur son propre métabolisme ; ses taux plasmatiques, une fois

l'équilibre atteint, tendent donc à être plus stables. Mais le risque d'hyponatrémie à l'instauration du traitement semble plus marqué qu'avec la carbamazépine.

Précautions d'emploi

La contraception orale est déconseillée avec l'oxcarbazépine (effet inducteur enzymatique).

En ce qui concerne la grossesse, on dispose de moins de recul qu'avec la carbamazépine, mais les données actuelles de tératogénicité de la carbamazépine peuvent être extrapolées à l'oxcarbazépine [43]. On ignore toutefois s'il existe une tératogénicité dose-dépendante de l'oxcarbazépine et on préconise donc par mesure de précaution des posologies les plus basses possibles en cas de nécessité de maintien d'un traitement par oxcarbazépine pendant la grossesse avec instauration dans les 3 mois qui précèdent l'arrêt de contraception d'un traitement par folates à la dose de 5 mg/j, à maintenir pendant le premier trimestre de grossesse.

Eslicarbazépine

L'eslicarbazépine (Zebinix®) a reçu son AMM européenne dans le cadre du traitement des épilepsies partielles et est en cours de commercialisation en France. On ne dispose pas encore, à l'heure actuelle, de recul sur son efficacité dans les troubles bipolaires, mais son analogie structurale avec la carbamazépine et l'oxcarbazépine laisse supposer une efficacité similaire.

Topiramate

Différentes formulations

Le topiramate (Epitomax®) existe en gélules (à 15 mg [formulation pédiatrique], 25 et 50 mg) et en comprimés (à 50, 100 et 200 mg). Il n'existe pas de formulation intraveineuse ou à libération prolongée du médicament. Deux prises quotidiennes sont donc requises.

Preuves d'efficacité

Dans leur revue, A. Vasudev et al. [57] mentionnent une étude randomisée contrôlée, comparant l'efficacité du topiramate versus le bupropion, en traitement adjuvant dans la dépression bipolaire. Malgré les nombreuses limites de cette étude, le topiramate semble avoir une efficacité comparable au bupropion. Toutefois, au terme de leur revue, A. Vasudev et al. [57] concluent que le niveau de preuve est insuffisant

pour recommander la prescription du topiramate dans le trouble bipolaire (quelle que soit la phase), ni en monothérapie, ni en thérapie adjuvante. Dans cet essai contrôlé, ces auteurs précisent que la perte de poids était marquée chez les sujets traités par topiramate.

Principaux effets secondaires

Le topiramate est associé à une mauvaise tolérance cognitive (ralentissement intellectuel, troubles du langage et de l'élocution, troubles de la concentration) et paradoxalement psychiatrique (nervosité, irritabilité, labilité émotionnelle, réaction psychotique, dépression).

Ses effets secondaires spécifiques sont la perte de poids, le risque de lithiase rénale (lié à son action inhibitrice de l'anhydrase carbonique), le risque de glaucome à angle ouvert secondaire et enfin la survenue de paresthésies des extrémités.

Il peut également engendrer des effets secondaires dits « du système nerveux central » (*voir* plus haut). Pour des raisons de tolérance, on recommande une instauration très progressive du médicament : 25 mg/j et par semaine ou 50 mg toutes les 2 semaines jusqu'à la dose cible initiale de 100 à 200 mg/j.

Précautions d'emploi

Pour le topiramate, la contraception orale est autorisée en dessous de 200 mg/j en recommandant une pilule dosée à au moins 35 µg d'éthinylœstradiol, et plutôt déconseillée au-dessus de 200 mg/j (perte d'efficacité de la contraception).

Le topiramate [29], avec 178 grossesses colligées, a un taux de malformation en monothérapie de 4,8 p. 100 et en polythérapie de 11,2 p. 100 avec notamment un taux élevé de fentes labiopalatines pouvant amener un questionnement sur le potentiel tératogène de cette molécule. Il possède également une AMM dans le traitement prophylactique de la migraine.

Benzodiazépines (clonazéпам, lorazéпам)

L'utilisation des benzodiazépines en association avec les neuroleptiques dans le traitement curatif de la manie demeure une pratique courante. La potentialisation de l'effet sédatif des antipsychotiques accélère probablement l'évolution vers la rémission de la phase d'excitation. Cependant l'efficacité antimaniaque du lorazéпам, (Témesta®), qui semble moins efficace que celle de l'olanzapine ou du clonazéпам (Rivotril®, dont

la prescription aujourd'hui en France est très restreinte en raison des risques d'abus et de dépendance) n'a jamais été formellement démontrée, pas plus sur le plan curatif que prophylactique [16, 19, 41, 49].

MÉDICAMENTS AYANT UNE EFFICACITÉ TRÈS LIMITÉE ET/OU À CONFIRMER

Gabapentine

Différentes formulations

La gabapentine (Neurontin®) existe en gélules (à 100, 300 et 400 mg) et en comprimés (à 600 et 800 mg). Il n'existe pas de formulation intraveineuse ou à libération prolongée du médicament. La demi-vie courte du médicament impose 3 prises quotidiennes.

Preuves d'efficacité

Des études ouvertes [1, 22, 46] ont fait état d'une efficacité modérée de la gabapentine dans le traitement aigu des troubles bipolaires sur le versant maniaque et surtout dépressif. Une étude contrôlée contre placebo [59] conduite sur un petit effectif pendant un an n'a pas retrouvé d'effet à court terme, mais a suggéré un faible effet prophylactique à long terme en association.

Principaux effets secondaires

Malgré un relativement bon profil de tolérance global, la gabapentine peut provoquer des effets secondaires dits « du système nerveux central » ainsi qu'une prise de poids.

Il dispose d'une AMM en parallèle dans le traitement des douleurs des neuropathies périphériques.

Précautions d'emploi

On a peu de recul à l'heure actuelle sur l'emploi de la gabapentine chez les femmes enceintes.

Phénytoïne

Différentes formulations

La phénytoïne (Di-Hydan®) existe en comprimés à 100 mg et sous forme intraveineuse (Prodilantin®

ou Dilantin®). Il n'existe pas de formulation à libération prolongée, deux prises quotidiennes sont donc requises.

Preuves d'efficacité

Une étude contrôlée disponible [42] porte sur l'association de la phénytoïne à l'halopéridol versus halopéridol plus placebo sur un très faible effectif (25 patients ayant terminé l'étude) et sur une courte durée (5 semaines). Les résultats montraient une tendance plus nette à l'amélioration chez les patients maniaques traités par phénytoïne et halopéridol.

Une autre étude [6], portant elle aussi sur un très faible effectif (28 patients sur 3 semaines), montre un possible effet prophylactique en association.

Ces deux études, du fait de leurs très faibles effectifs et de leur courte durée, demandent confirmation. L'essai de phénytoïne intraveineuse dans le traitement aigu des épisodes maniaques s'est avéré, quant à lui, inefficace [3].

Principaux effets secondaires

La phénytoïne peut entraîner un syndrome cérébellovestibulaire définitif et acquis par atrophie cérébelleuse, des troubles esthétiques de type hypertrophie gingivale et hirsutisme. Elle possède également un potentiel allergique à prendre en compte avec risque de rash cutané et d'urticaire.

Elle nécessite une surveillance hématologique régulière du fait d'un risque de thrombocytopenie, granulocytopenie, agranulocytose, ou d'anémie mégaloblastique, ainsi que d'une surveillance hépatique (risque d'ictère cholestatique). Enfin, elle peut engendrer des troubles digestifs et une hyperglycémie.

Précautions d'emploi

La phénytoïne est déconseillée chez la femme enceinte en raison du risque tératogène accru et du possible retard développemental de l'enfant à naître [53].

Sur un plan pharmacocinétique, la phénytoïne possède deux propriétés restreignant son utilisation : son caractère inducteur enzymatique qui contre-indique l'emploi d'une pilule œstroprogestative et rend nécessaire la surveillance des taux des médicaments co-prescrits dont l'efficacité peut se retrouver diminuée ; et une cinétique non linéaire avec une relation non proportionnelle et donc non prévisible entre la dose administrée et le taux plasmatique, rendant indispensable

la surveillance des taux plasmatiques de phénytoïne à chaque palier d'augmentation

Zonisamide

Différentes formulations

Le zonisamide (Zonegran®) existe en gélules (à 25 mg, 50 mg et 100 mg). On ne dispose pas de formulation intraveineuse ni de formulation à libération prolongée, mais la longue demi-vie du médicament rend une prise unique quotidienne possible.

Preuves d'efficacité

Plusieurs études [18] font état d'une efficacité potentielle du zonisamide dans le traitement de la dépression ou du maintien de l'humeur avec néanmoins plusieurs limites. Sur le plan méthodologique, il s'agit exclusivement d'études ouvertes portant sur de faibles effectifs (entre 8 et 62 patients) prospectives [2, 21, 38], voire rétrospectives [5, 20]. Quant à l'efficacité, la plus grosse étude portant sur 62 patients [38] montre des résultats contrastés avec 32 p. 100 des patients sortant d'étude pour aggravation de leurs troubles thymiques

Principaux effets secondaires

Paradoxalement, le zonisamide est connu pour pouvoir engendrer des effets secondaires psychiatriques (nervosité, irritabilité, dépression, labilité émotionnelle, idées suicidaires, réaction psychotique). Il peut entraîner une perte de poids et favoriser la survenue de lithiases rénales (par effet inhibiteur de l'anhydrase carbonique). Il est un dérivé du benzisoxazole qui comporte un radical sulfamide, d'où la possibilité de survenue d'effets indésirables graves d'origine immunitaire, incluant des éruptions cutanées, des réactions allergiques et des troubles hématologiques graves, notamment des anémies aplasiques nécessitant une information du patient sur le risque allergique et une surveillance de la NFS-plaquettes.

On peut enfin rencontrer les effets secondaires habituels dits « du système nerveux central ». D'autres effets secondaires, notamment digestifs, ont été décrits mais semblent rares.

Précautions d'emploi

Il n'existe aucun recul à l'heure actuelle sur l'emploi du zonisamide chez les femmes enceintes.

Lévétiracétam

Différentes formulations

Le lévétiracétam (Keppra®) existe en comprimés (à 250, 500 et 1 000 mg), en solution buvable (100 mg/ml) et une formulation intraveineuse. On ne dispose pas de forme à libération prolongée, le médicament doit donc être administré 2 fois par jour.

Preuves d'efficacité

Les données sur l'efficacité du lévétiracétam dans le traitement des troubles bipolaires sont très parcellaires. On relève une étude ouverte en association portant sur 10 patients [25] et faisant état d'une potentielle efficacité sur les symptômes maniaques. Aucune étude n'est venue corroborer les données plus que préliminaires de cette étude datant de 2003.

Principaux effets secondaires

Le lévétiracétam possède un bon profil global de tolérance mais peut occasionner des effets secondaires dits « du système nerveux central ». Paradoxalement, ses effets secondaires les plus fréquents sont d'ordre psychiatrique : irritabilité en tout premier lieu, agitation, dépression, labilité émotionnelle/sauts d'humeur, hostilité/agressivité, insomnie, troubles de la personnalité, troubles de la pensée, voire idées suicidaires ou décompensation psychotique.

Précautions d'emploi

Les données issues de la littérature suggèrent que le lévétiracétam n'a pas de potentiel tératogène à risque en monothérapie, une éventuelle tératogénicité dose-dépendante n'a pas pour l'instant été démontrée.

MÉDICAMENTS SANS EFFICACITÉ RECONNUE

Tiagabine

La tiagabine (Gabitril®) est un médicament GABAergique peu utilisé dans l'épilepsie du fait d'une tolérance moyenne et d'une efficacité limitée.

Une étude unique [26] fait état de son inefficacité dans le traitement de la phase maniaque. La revue d'A. Young et al. [61] sur le traitement des

épisodes aigus puis celle d'A. Vasudev et al. [54] dans le traitement de maintenance des troubles bipolaires concluent toutes deux en l'absence de preuve (il n'existe, à ce jour, aucune étude randomisée contrôlée) quant à l'efficacité de la tiagabine dans le trouble bipolaire.

Phénobarbital

Un possible potentiel normothymique de la primidone (prodrogue du phénobarbital, Mysoline®) avait été suggéré il y a plus d'une vingtaine d'années [27].

Une étude conduite ultérieurement sur 26 patients avec la primidone en association [51] n'a montré aucun bénéfice net de cette molécule dans le traitement des troubles bipolaires.

MÉDICAMENTS SANS DONNÉES

À L'HEURE ACTUELLE

Pour les six AC qui suivent, nous ne disposons à ce jour d'aucune étude de leur éventuelle efficacité dans le trouble bipolaire.

La prégabaline (Lyrica®) est un médicament bloqueur des canaux calciques (sous-unité $\alpha_2\text{-}\delta$) indiqué en association dans le traitement des épilepsies partielles. Ce médicament pourrait posséder un potentiel intéressant dans cette indication du fait de ses propriétés anxiolytiques reconnues [9]. La prégabaline possède une indication dans le traitement du trouble anxieux généralisé chez l'adulte.

Le lacosamide (Vimpat®) est un médicament bloqueur sodique indiqué dans le traitement en association de l'épilepsie partielle.

La rétigabine (Trobalt®) est un médicament bloqueur des canaux potassiques indiqué dans le traitement en association de l'épilepsie partielle.

Le vigabatrin (Sabril®) est un médicament GABAergique dont l'utilisation est restreinte en épilepsie du fait de la fréquence de survenue de rétrécissements concentriques irréversibles du champ visuel (liés à une toxicité rétinienne GABAergique directe). Mais le vigabatrin est connu pour engendrer des effets secondaires psychiatriques allant de l'agitation, de l'agressivité, de la nervosité, à la dépression, ou à la réaction paranoïde, voire à la décompensation psychotique.

Le felbamate (Taloxa®) est un médicament bloqueur des récepteurs glutamatergiques NMDA (N-méthyl-D-aspartate) dont l'utilisation est très

restreinte dans l'épilepsie (médicament à usage hospitalier et à indication très limitée dans le syndrome de Lennox-Gastaut réfractaire) du fait d'une toxicité hématologique et hépatique potentiellement très grave.

Le rufinamide (Inovelon®) est un médicament bloqueur sodique développé dans une indication limitée dans l'épilepsie : le syndrome de Lennox-Gastaut avec nécessité d'une instauration du traitement par un pédiatre ou un neurologue.

EMPLOI DES GÉNÉRIQUES

Bien que la quantité de principe actif soit équivalente, l'excipient du générique est souvent différent, ce qui peut introduire de petites variations dans les paramètres de pharmacocinétique. La tolérance légale de variation de ces paramètres entre générique et princeps est de -20 p. 100, $+25$ p. 100 (T_{\max} , C_{\max}). Passer d'un générique d'un produit à un autre générique du même produit peut entraîner des variations encore plus importantes. Une étude récente a montré des variations significatives de l'aire sous la courbe et du pic maximum de concentration plasmatique des AC princeps versus les génériques et surtout des AC entre eux. À ce jour, dans le domaine de l'épilepsie, le principe de précaution prévaut pour l'instant. Il reste à déterminer si cette attitude doit être identique dans le traitement des troubles bipolaires.

CONCLUSION

Dans les recommandations internationales [60], les anticonvulsivants occupent une place de premier ordre dans la prise en charge des troubles bipolaires. De plus, une récente étude [34] observationnelle sur 30 ans vient démentir l'affirmation selon laquelle les patients bipolaires sous anti-épileptiques présenteraient un risque de conduites suicidaires plus élevé.

Toutefois, la tendance actuelle est de revisiter les *guidelines* avec le regard critique des experts [35, 45] afin de personnaliser chaque prescription.

Dans le traitement curatif de la manie, le valproate et ses apparentés restent un traitement de première intention chez les patients de sexe masculin, chez les mauvais répondeurs au lithium, en cas de cycles rapides [50] ou d'épisode maniaque avec caractéristiques mixtes (irritabilité ou une humeur dysphorique

[35,45]), ce qui n'est pas sans rappeler l'observation princeps de P. Lambert et al. [32]. Dans cette situation, la carbamazépine n'est un traitement que de deuxième intention [8,45].

Dans le cadre du traitement prophylactique des troubles bipolaires à polarité dépressive prédominante, la lamotrigine est un stabilisateur de l'humeur d'une grande utilité [23] en raison de son efficacité, de sa bonne tolérance et de ses propriétés neuroprotectrices. Les autres anticonvulsivants gardent un intérêt dans les formes résistantes aux bithérapies de deuxième intention et nécessitant le recours à des stratégies médicamenteuses plus complexes.

Références

1. ALTSHULER L, KECK PJ, McELROY S et al. Gabapentin in the acute treatment of refractory bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 1999, 1 : 61-65.
2. ANAND A, BUKHARI L, JENNINGS S et al. A preliminary open-label study of zonisamide treatment for bipolar depression in 10 patients. *J Clin Psychiatry*, 2005, 66 : 195-198.
3. APPLEBAUM J, LEVINE J, BELMAKER R. Intravenous fosphenytoin in acute mania. *J Clin Psychiatry*, 2003, 64 : 408-409.
4. BALANCE INVESTIGATORS AND COLLABORATORS, GEDDES JR, GOODWIN GM 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 : 385-395.
5. BALDASSANO C, GHAEMI S, CHANG A et al. Acute treatment of bipolar depression with adjunctive zonisamide : a retrospective chart review. *Bipolar Disord*, 2004, 6 : 432-434.
6. BERSUDSKY Y. Phenytoin : an anti-bipolar anticonvulsant ? *Int J Neuropsychopharmacol*, 2006, 9 : 479-484.
7. BHAGWAGAR Z, GOODWIN GM. Lamotrigine in the treatment of bipolar disorder. *Expert Opin Pharmacother*, 2005, 6 : 1401-1408.
8. BOCCHETTA A, CHILLOTTI C, SEVERINO G et al. Carbamazepine augmentation in lithium-refractory bipolar patients : a prospective study on long term prophylactic effectiveness. *J Clin Psychopharmacol*, 1997, 17 : 92-96.
9. BOSCHEN M. A meta-analysis of the efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety. *Can J Psychiatry*, 2011, 11 : 61-66.
10. CALABRESE JR, BOWDEN CL, SACHS GS et al. A placebo-controlled 18 months trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 2003, 64 : 1013-1024.
11. CALABRESE JR, SUPPES T, BOWDEN CL et al. A double blind placebo-controlled prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 2000, 61 : 841-850.
12. CALABRESE JR, RAPPORT DJ, KIMMEL SE et al. Rapid cycling bipolar disorders and its treatment with valproate. *J Clin Psychiatry*, 1993, 38 : 57-61.
13. DABAN C, MARTINEZ-ARAN A, TORRENT C et al. Cognitive functioning in bipolar patients receiving lamotrigine. *J Clin Psychopharmacol*, 2006, 26 : 178-181.
14. DARDENNES R, EVEN C, BANGE F, HEIM A. Comparison of carbamazepine and lithium in the prophylaxis of bipolar disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 1995, 166 : 378-381.
15. DE-REGIL L, FERNÁNDEZ-GAXIOLA A, DOWSWELL T, PEÑA-ROSAS J. 2010. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 10 : CD007950.
16. DUBOVSKY SL, BUZAN RD. Novel alternatives and supplements to lithium and anticonvulsivants for bipolar affective disorder. *J Clin Psychiatry*, 1997, 58 : 224-242.
17. DUPONT S. Traitements de l'épilepsie de l'adulte. *Encycl Méd Chir (Paris)*, 2010.
18. FAROOQ M, MOORE P, BHATT A et al. Therapeutic role of zonisamide in neuropsychiatric disorders. *Mini Rev Med Chem*, 2008, 8 : 968-975.
19. GAY C. Les stabilisateurs de l'humeur. In : M Goudemand. Les états dépressifs. Paris, Lavoisier/Médecine Sciences-Publications, 2010 : 428-447.
20. GHAEMI S, SHIRZADI A, KLUGMAN J et al. Is adjunctive open-label zonisamide effective for bipolar disorder ? *J Affect Disord*, 2008, 105 : 311-314.
21. GHAEMI S, ZABLOTSKY B, FILKOWSKI M et al. An open prospective study of zonisamide in acute bipolar depression. *J Clin Psychopharmacol*, 2006, 26 : 385-388.
22. GHAEMI S, GOODWIN F. Gabapentin treatment of the non-refractory bipolar spectrum : an open case series. *J Affect Disord*, 2001, 65 : 167-171.
23. GITLIN M, FRYE MA. Maintenance therapies in bipolar disorders. *Bipolar Disord*, 2012, 14 : 51-65.
24. GOODWIN G, ANDERSON I, ARANGO C et al. ECNP consensus meeting. Bipolar depression. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2008, 18 : 535-549.
25. GRUNZE H, LANGOSCH J, BORN C et al. Levetiracetam in the treatment of acute mania : an open add-on study with an on-off-on design. *J Clin Psychiatry*, 2003, 64 : 781-784.
26. GRUNZE H, ERFURTH A, MARCUSE A et al. Tiagabine appears not to be efficacious in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry*, 1999, 60 : 759-762.
27. HAYES S. Barbiturate anticonvulsants in refractory affective disorders. *Ann Clin Psychiatry*, 1993, 5 : 35-44.
28. HIRSCHFELD RM, ALLEN MH, McELROY JP et al. Safety and tolerability of oral loading divalproex sodium in acutely manic bipolar patients. *J Clin Psychiatry*, 1999, 329 : 815-818.
29. Hunt S, Russell A, Smithson W et al. 2008. Topiramate in pregnancy : preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology*, 2008, 71 : 272-276.
30. JENTINK J, DOLK H, LOANE M et al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations : systematic review and case-control study. *Br Med J*, 2010, 341 : 65-81.
31. KAYE NS, GRAHAM J, ROBERTS J et al. Effect of open-label lamotrigine as monotherapy and adjunctive therapy on the self-assessed cognitive function scores of patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 2007, 27 : 163-169.

32. LAMBERT PA, CARRAZ G, BORSELLI S, CARBEL S. Action neuropsychotrope d'un nouvel anti-épileptique : le dépa-mide. *Ann Méd Psychol*, 1966, tome I : 707-710.
33. LAMBERT PA, BORSELLI S, MIDENET J et al. L'action favo-rable du Dépa-mide sur l'évolution à long terme des psy-choses maniaco-dépressives. *In* : *Compte rendu du Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française*. Paris, Masson, 1968 : 489-495.
34. LEON AC, SOLOMON DA, CHUNSHAN L et al. Antiepileptic drugs for bipolar disorder and risk of suicidal behavior : a 30-year observational study. *Am J Psychiatry*, 2012, *163* : 285-291.
35. LLORCA PM, COURTET P, MARTIN P et al. Recom-mandations formalisées d'experts (RFE). *Encéphale*, 2010, *36* (Suppl. 4) : S86-S102.
36. MACRITCHIE K, GEDDES JR, SCOTT J et al. Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder. *Cochrane Syst Rev*, 2003, *1* : CD004052.
37. MACRITCHIE KA, GEDDES JR, SCOTT J et al. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001, *3* : CD003196.
38. MCELROY S, T S, KECK PJ, BLACK D et al. Open-label adjunctive zonisamide in the treatment of bipolar disorders : a prospective trial. *J Clin Psychiatry*, 2005, *66* : 617-624.
39. MCELROY SL, KECK PE, STANTON SP et al. A randomized comparison of divalproex oral loading versus haloperidol in the initial treatment of acute psychotic mania. *J Clin Psychiatry*, 1996, *57*, 142-146.
40. MEADOR K, BAKER G, BROWNING N et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med*, 2009, *360* : 1597-1605.
41. MEEHAN K, ZHANG F, DAVID S et al. A double-blind, randomized comparisons of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol*, 2001, *21* : 389-397.
42. MISHORY A, YAROSLAVSKY Y, BERSUDSKY Y, BELMAKER R. Phenytoin as an antimanic anticonvulsant : a controlled study. *Am J Psychiatry*, 2000, *157* : 463-465.
43. MONTOURIS G. Safety of the newer antiepileptic drug oxcarbazepine during pregnancy. *Curr Med Res Opin*, 2005, *21* : 693-701.
44. MORROW J, RUSSELL A, GUTHRIE E et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy : a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, *77* : 193-198.
45. NIVOLI AM, MURRU A, GOIKOLEA JM et al. New treatment guidelines for acute mania : A critical review. *J Affect Disord*, 2012, *140* : 125-141.
46. PERUGI G, TONI C, RUFFOLO G et al. Clinical experience using adjunctive gabapentin in treatment-resistant bipolar mixed states. *Pharmacopsychiatry*, 1999, *32* : 136-141.
47. POST RM, WEISS SR. Convergences in course of illness and treatments of the epilepsies and recurrent affective disorders. *Clin EEG Neurosci*, 2004, *35* : 14-24.
48. RAPOPORT S, BASSELIN M, KIM H, RAO J. Bipolar disorder and mechanisms of action of mood stabilizers. *Brain Res Rev*, 2009, *61* : 185-209.
49. SACHS GS. Use of clonazepam for bipolar affective disorder. *J Clin Psychiatry*, 1990, *51* : 31-34.
50. SHARMA V, PERSAD E, MAZMANIAN D, KARUNARATNE K. Treatment of rapid cycling bipolar disorder with combination therapy of valproate and lithium. *Can J Psychiatry*, 1993, *38* : 137-139.
51. SCHAEFFER L, SCHAEFFER C, CARETTO J. The use of primi-done in the treatment of refractory bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry*, 1999, *11* : 61-66.
52. TOMSON T, BATTINO D, BONIZZONI E et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs : an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*, 2011, *10* : 609-617.
53. VANOVERLOOP D, SCHNELL R, HARVEY E, HOLMES L. The effects of prenatal exposure to phenytoin and other anti-convulsants on intellectual function at 4 to 8 years of age. *Neurotoxicol Teratol*, 1992, *14* : 329-335.
54. VASUDEV A, MACRITCHIE K, ROA SN et al. Tiagabine in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, *12* : CD005173.
55. VASUDEV A, MACRITCHIE K, VASUDEV K et al. Oxcarbamazepine for acute affective episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, *12* : CD004857.
56. VASUDEV K, MACRITCHIE K, WATSON S et al. Oxcarbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, *1* : CD005171.
57. VASUDEV K, MACRITCHIE K, GEDDES J et al. Topiramate for acute affective episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, *1* : CD003384.
58. VASUDEV K, GOSWAMI U, KOHLI K. Carbamazepine and valproate monotherapy : feasibility relative safety and efficacy therapeutic drug monitoring in manic disorder. *Psychopharmacology*, 2000, *150* : 15-23.
59. VIETA E, MANUEL GOIKOLEA J, MARTÍNEZ-ARÁN A et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, prophylaxis study of adjunctive gabapentin for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 2006, *67* : 473-477.
60. YATHAM L, KENNEDY S, SCHAEFFER A 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* : 225-255.
61. YOUNG AH, GEDDES JR, MACRITCHIE K et al. Tiagabine in the treatment of acute affective episodes in bipolar disorder : efficacy and acceptability. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, *3* : CD004694.

ANTIPSYCHOTIQUES

.....

P.-M. Llorca et D. Gourion

La définition des caractéristiques d'un stabilisateur de l'humeur et la recherche d'une molécule répondant à ces caractéristiques sont des sujets récurrents dans la littérature depuis plusieurs années [23].

De la définition initiale qui associe efficacité dans le traitement de la manie et dans celui de la dépression bipolaire, le concept de stabilisateur de l'humeur s'est étendu à la nécessité d'une efficacité prophylactique quant à la survenue de nouveaux épisodes thymiques.

Le lithium reste le composé de référence, mais son efficacité dans le traitement de la dépression bipolaire est souvent considérée comme modeste et son délai d'action plus long, ce qui limite son emploi en clinique quotidienne [21].

Les neuroleptiques sont utilisés de façon constante dans le trouble bipolaire et en particulier dans la manie depuis les années 1950, et ce en dépit de l'absence de données expérimentales reproductibles. D'autres molécules de la classe des anticonvulsivants contribuent au traitement du trouble bipolaire et, plus récemment, les antipsychotiques de deuxième génération (AP2G) sont venus se rajouter à la pharmacopée dont nous disposons dans cette indication. Dans ce contexte, les AP2G ont pris une place croissante au sein des stratégies thérapeutiques en mono- ou en bithérapie, que ce soit dans le traitement de l'épisode aigu ou dans la prévention des récurrences bipolaires. L'extension de leur utilisation est confirmée par la place qu'ils tiennent depuis quelques années dans les recommandations (*guidelines*) internationales, et ce dès les premières lignes de traitement. Les antipsychotiques atypiques ne sont plus aujourd'hui cantonnés au rôle de traitement adjuvant des symptômes psychotiques ou de contention des troubles du comportement des manies aiguës comme l'étaient les neuroleptiques conventionnels.

À l'heure actuelle, tous les AP2G (sauf la clozapine) ont une indication pour le traitement de la manie,

mais seule la quétiapine possède une indication spécifique dans le traitement de la dépression bipolaire.

En revanche, la démonstration de l'effet prophylactique de ces molécules reste discutée, tant du fait du petit nombre d'études disponibles que de leurs caractéristiques méthodologiques.

Nous allons dans premier temps envisager les AP2G dans le traitement de la manie aiguë, puis dans celui de la dépression bipolaire et enfin dans une action de prévention des récurrences thymiques. Les niveaux de preuve actuels dans ces différentes situations cliniques sont décrits dans le tableau 59-I.

ANTIPSYCHOTIQUES DE DEUXIÈME GÉNÉRATION DANS LE TRAITEMENT DE LA MANIE AIGÜE

Comme nous l'avons évoqué, les neuroleptiques ont été employés dans cette indication très précocement, à la suite de la chlorpromazine. Les AP2G ont également été étudiés de façon extensive dans le traitement de la manie. Deux méta-analyses récentes [9, 49] ont recensé les différentes études contrôlées contre placebo et également contre comparateur actif dans cette indication.

A. Yildiz et al. [49] ont regroupé les données de 38 études chez 10 800 patients présentant un trouble bipolaire de type I et concernant 17 composés dont, comme AP2G, l'aripiprazole, l'asénapine, la cariprazine, l'olanzapine, la palipéridone, la quétiapine, la rispéridone, la ziprasidone. La cariprazine et la ziprasidone ne sont pas commercialisées en France. La palipéridone n'est pas disponible sous sa forme orale.

Les auteurs ont également intégré les études concernant l'efficacité de l'halopéridol dans cette indi-

TABLEAU 59-I. – Niveau d'efficacité des différents antipsychotiques dans le traitement des différentes phases du trouble bipolaire en fonction du niveau de preuve⁽¹⁾ [22].

<i>Agent pharmacologique</i>	<i>Traitement de la manie</i>	<i>Traitement de la dépression (phase aiguë)</i>	<i>Traitement de maintenance</i>
Amisulpride	III	-	-
Aripiprazole	I	-	II
Clozapine	-	-	IV
Olanzapine	I	II	I
Olanzapine/fluoxétine	-	II	-
Quétiapine	I	I	II
Risperidone	I	III ⁽²⁾	III ⁽²⁾
Ziprasidone	I	-	III

(1) Les niveaux de preuves sont fondés sur les recommandations du NHMRC (1998) : I : preuve fondée sur la revue des études contrôlées randomisées ; II : preuve fondée sur le résultat d'au moins une étude contrôlée randomisée ; III : preuve fondée sur une étude prospective non randomisée, des études comparative avec des contrôles actifs ; IV : preuve fondée sur des données de cas-contrôles ; V : opinion d'experts.

(2) Quand la rispéridone est utilisée en association à un traitement du trouble bipolaire préexistant.

cation. Les résultats étaient mis en perspective avec les études concernant les anticonvulsivants (carbamazépine, licarbazépine, lamotrigine, topiramate et valproate) et d'autres molécules telles que le tamoxifène, le Verapramil® et bien sûr le lithium.

Sur la base des critères principaux d'évaluation (variation du score sur une échelle de manie), la classe des AP2G présente une taille d'effet de 0,40 (IC : 0,32-0,47 dans 29 études impliquant 7 295 patients, $p < 0,0001$).

En utilisant la notion de répondeurs (sujet présentant un pourcentage d'amélioration de leur score de manie), les AP2G montrent un *risk-ratio* poolé de 1,47 (IC : 1,36-1,59 ; 28 études, 7 094 patients, $p < 0,0001$).

Sur la base des comparaisons directes et en termes d'amélioration sur les échelles de manie, les AP2G montrent une taille d'effet plus importante que les stabilisateurs de l'humeur type anticonvulsivants (dans 8 études avec 1 464 patients).

De la même manière, si l'on catégorise les patients de façon dichotomique entre répondeurs et non-répondeurs, les AP2G semblent plus efficaces que les stabilisateurs de l'humeur (*risk-ratio* = : 0,88 ; IC : 0,80-0,96 dans 6 études avec 1 443 patients, $p < 0,006$).

Cette revue de la littérature souligne donc l'intérêt, dans la manie aiguë, des AP2G en tant que classe et une supériorité sur les anticonvulsivants dans cette indication qui, pour les auteurs, pourrait être rattachée à leur rapidité d'action et à un éventuel potentiel sédatif plus marqué.

A. Cipriani et al. [9] ont, quant à eux, revu de façon systématique, 68 études randomisées contrôlées (16 073 participants) comparant les différents composés suivants dans le traitement de la manie dont, parmi les AP2G, aripiprazole, asénapine, olanzapine, quétiapine, rispéridone et ziprasidone. Les anticonvulsivants étudiés comprenaient carbamazépine, valproate, gabapentine, lamotrigine et topiramate. L'halopéridol et le lithium étaient également pris en compte.

L'évaluation principale était le changement sur les échelles de manie pour évaluer l'efficacité et la tolérance était « mesurée » en utilisant le nombre de patients sortant d'études après 3 semaines de traitement.

Les deux intérêts principaux de ce travail sont :

- la comparaison en utilisant une technique statistique sophistiquée spécifique des molécules les unes par rapport aux autres (même lorsque n'existe pas d'étude spécifique de comparaison) ;

- la balance entre efficacité et tolérance mesurée à l'aide d'outils que l'on peut considérer comme « grossiers », mais qui permettent de fournir pour le clinicien une information pertinente.

Les résultats sont regroupés dans la figure 59-1. Ils confirment les données de la méta-analyse précédente, en termes de supériorité des AP2G dans la manie par rapport aux anticonvulsivants. Toutefois, ce sont plus spécifiquement l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone qui possèdent dans cette indication le profil le plus intéressant. On peut noter que l'halopéridol possède le meilleur profil d'efficacité mais assorti d'une

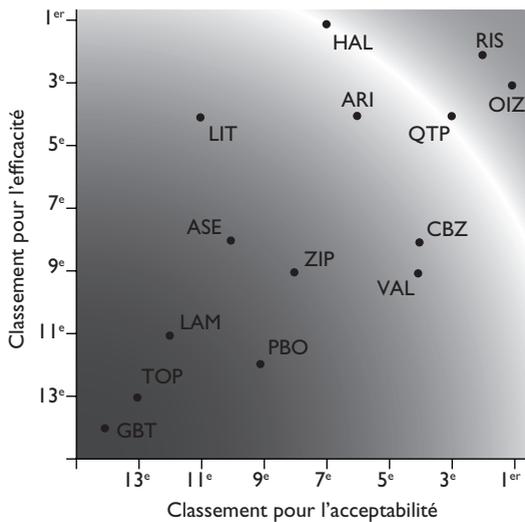


FIGURE 59-1. – Efficacité et tolérance des différentes molécules utilisées dans le traitement de la manie [9]. ARI : aripiprazole ; ASE : asénapine ; CBZ : carbamazépine ; GBT : gabapentine ; HAL : halopéridol ; LAM : lamotrigine ; LIT : lithium ; OLZ : olanzapine ; PBO : placebo ; QTP : quétiapine ; RIS : rispéridone ; TOP : topiramate ; VAL : valproate ; ZIP : ziprasidone.

tolérance (toujours mesurée par le nombre de sortie d'essai) plus médiocre.

Au total, les AP2G en tant que classe possèdent un intérêt spécifique dans le traitement de la manie aiguë, probablement lié à une rapidité d'efficacité plus grande. Leur rapport bénéfice/risque à court terme est également favorable.

ANTIPSYCHOTIQUES DE DEUXIÈME GÉNÉRATION ET DÉPRESSION BIPOLAIRE

Les premières données ayant conduit à l'hypothèse d'une efficacité de ces molécules dans la dépression bipolaire sont indirectes. Elles sont issues d'études portant sur l'action de la rispéridone, de l'olanzapine et de la quétiapine, seules ou en association à des normothymiques, dans des populations de patients bipolaires (déprimés ou non) de méthodologie plus ou moins rigoureuse [13, 16, 32, 42, 43]. C'est pour

la quétiapine que le signal d'une efficacité antidépressive a été le plus net, conduisant à des travaux spécifiques [28].

En terme d'argument indirect de l'intérêt des antipsychotiques de deuxième génération dans la dépression bipolaire, l'étude EMBLEM (*European mania in bipolar longitudinal evaluation of medication*) montre que ces composés considérés comme un groupe (en dépit de leur hétérogénéité pharmacologique et clinique) entraînent moins de virages de l'humeur de la manie vers la dépression dans l'échantillon ($n = 2\,490$), observés 24 mois [46].

Si dix molécules (dont des antipsychotiques de seconde génération, des anticonvulsivants et le lithium) ont l'indication dans le traitement de la manie, seules deux molécules possèdent l'indication dans la dépression bipolaire : la quétiapine et, aux États-Unis, l'association olanzapine/fluoxétine.

Quétiapine

Quatre études contrôlées contre placebo [6, 27, 36, 50] de 8 semaines et incluant au total 2 593 patients bipolaires I ou II ont démontré l'efficacité de la quétiapine (300 à 600 mg/j) dans la dépression bipolaire. L'étude d'A. Young et al. [50] avait un bras lithium et l'étude de S.L. McElroy et al. [27] un bras paroxétine, afin d'avoir des comparateurs actifs. Hormis à la dose de 300 mg/j contre paroxétine, la quétiapine a montré une supériorité sur la symptomatologie dépressive (réponse et rémission obtenue). De même, dans ces études, le taux de virage maniaque de l'humeur était réduit chez les patients traités par quétiapine (3,1 p. 100) par rapport à la paroxétine (10,7 p. 100) et au placebo (8,9 p. 100).

Cela témoigne de l'efficacité et de la sécurité d'emploi de cette molécule.

Association olanzapine/fluoxétine et olanzapine

Cette association est commercialisée sous le nom de Symbyax® aux États-Unis. Elle n'est pas approuvée et commercialisée en tant que telle en France.

Une étude de 8 semaines chez des patients bipolaires de type I [38] a comparé l'association olanzapine (dose moyenne 7,4 mg/j)/fluoxétine (dose moyenne 39,3 mg/j) avec l'olanzapine seule (dose moyenne 9,7 mg/j) et le placebo. L'efficacité de l'association sur la symptomatologie dépressive (mesurée avec la *Montgomery-Asberg depression rating scale* [MADRS])

est significativement supérieure à celle du placebo ou du traitement par olanzapine seule. L'olanzapine seule montre un effet sur différents items de la MADRS par rapport au placebo (tension intérieure, réduction du sommeil, réduction de l'appétit), mais reste au total moins efficace que l'association. Le taux de virage maniaque est identique entre association (6,4 p. 100) et placebo (6,7 p. 100).

Une analyse post-hoc, portant sur les états mixtes dans cette même population, montre que l'association est efficace dans cette population spécifique avec une supériorité probable par rapport à l'olanzapine seule [1].

Une étude randomisée contrôlée, portant sur 514 patients présentant une dépression bipolaire, montre une supériorité de l'olanzapine seule par rapport au placebo sur le score à la MADRS [41]. Toutefois, dans cette étude, cette molécule était associée à un profil métabolique défavorable qui doit être pris en compte dans le rapport bénéfice/risque.

Plus récemment, une étude ouverte, non contrôlée [3] retrouve une efficacité antidépressive (évaluée avec la MADRS) chez 20 patients bipolaires I et II à 8 semaines de l'olanzapine en monothérapie. La méthodologie de ce travail ne permet pas de conclure en ce qui concerne l'emploi de l'olanzapine seule dans la dépression bipolaire.

Autres antipsychotiques de deuxième génération

Parmi les autres AP2G disponibles en France (rispéridone et aripiprazole), aucun n'a démontré son efficacité de façon convaincante et reproductible, en monothérapie dans la dépression bipolaire.

L'utilisation de l'aripiprazole en adjuvant à un antidépresseur dans la dépression bipolaire a donné des résultats inconstants [10, 25, 26, 33] dans des travaux réalisés en ouvert. En revanche, deux études en double aveugle contre placebo, menées dans un échantillon total de 749 bipolaires de type I déprimés, n'ont pas permis de démontrer l'efficacité antidépressive de l'aripiprazole [37].

La ziprasidone, molécule de seconde génération, non commercialisée en France et qui possède aux États-Unis l'indication dans le traitement de la manie aiguë et de maintenance, n'a pas confirmé son efficacité, seule ou en association [12,19].

Au total, les AP2G en tant que classe ne possèdent pas un effet univoque dans le traitement de la dépression bipolaire. Certaines molécules comme la quétiapine présentent une efficacité spécifique. Pour

d'autres c'est l'emploi, en association, qui est une des options recommandées dans le trouble bipolaire. Le rapport bénéfice/risque doit toutefois être appréhendé avec précaution.

ANTIPSYCHOTIQUES DE DEUXIÈME GÉNÉRATION DANS LE TRAITEMENT DE MAINTENANCE DU TROUBLE BIPOLAIRE

Olanzapine

Plusieurs études contrôlées randomisées ont montré l'intérêt de l'olanzapine dans le traitement de maintenance du trouble bipolaire. Par comparaison au lithium, cette molécule s'est montrée plus efficace dans la prévention de la récurrence des épisodes maniaques ou mixtes, mais équivalente pour la prévention des récurrences dépressives [40]. L'utilisation de l'olanzapine comme adjuvant au lithium ou au valproate semble également avoir une action prophylactique plus efficace que chacune de ces molécules seule [39].

Une méta-analyse de cinq études randomisées contrôlées [8] montre que l'olanzapine en monothérapie ou associée au lithium ou au valproate était plus efficace que le placebo dans la prévention des épisodes maniaques mais pas des épisodes dépressifs. Pour les auteurs, l'olanzapine a un intérêt dans le traitement de prévention des rechutes maniaques chez les patients ayant initialement répondu à cette molécule et n'ayant pas une réponse satisfaisante au lithium ou au valproate.

Deux études récentes montrent une supériorité de l'olanzapine par rapport à la rispéridone microsphère [47] ou à la palipéridone orale (non disponible en France) [2] sur le risque de rechute.

Dans une étude observationnelle portant sur 1 076 patients, que nous avons précédemment évoquée (EMBLEM), l'olanzapine seule a montré un effet positif sur le taux de rechute par rapport à son emploi comme traitement adjuvant, sur une période de 2 ans [15].

Quétiapine

La quétiapine en traitement adjuvant au lithium ou au valproate a un effet favorable sur la durée avant

la survenue d'un épisode thymique (maniaque ou dépressif), quelle que soit la polarité de l'épisode index [4, 35, 45]. Une étude de maintenance à 2 ans de la quétiapine en monothérapie montre que cette molécule possède une efficacité prophylactique dans le trouble bipolaire comparable à celle du lithium [30].

Rispéridone

La rispéridone, dans sa forme galénique micro-sphère, présente un intérêt soit seule, soit en tant que traitement adjuvant [20, 34]. Une étude de suivi de 18 mois, montre une supériorité de cette formulation par rapport au placebo pour le risque de survenue d'un épisode thymique, quel qu'il soit [2].

Chez des sujets lors d'un épisode maniaque aigu ($n = 29$), la mise sous rispéridone microsphère entraîne une réduction de la survenue du nombre d'épisodes mixtes, mais pas du nombre d'hospitalisations consécutifs à un épisode dépressif [44]. La forme longue action de la rispéridone présente un intérêt au long cours du fait de l'amélioration de l'adhésion au traitement.

Aripiprazole

L'aripiprazole a montré une efficacité dans la prévention des rechutes maniaques mais pas dans celle des rechutes dépressives [17, 18]. De même, une étude de prévention des rechutes a montré l'intérêt de l'aripiprazole comme traitement adjuvant au lithium et au valproate, chez des patients ne répondant pas initialement à ces molécules et présentant un épisode maniaque ou mixte [24]. Les patients ($n = 337$) en rémission depuis 12 semaines, qui étaient inclus dans le groupe recevant de l'aripiprazole en traitement adjuvant, montraient un pourcentage de rechute vers la manie plus bas (5 versus 15 p. 100, $p = 0,013$) mais pas vers la dépression (10 versus 13 p. 100, $p = 0,384$) comparativement au placebo.

Dans une autre étude de prévention de la rechute de 52 semaines chez 351 bipolaires de type I ayant présenté un épisode maniaque ou mixte, on retrouve une tendance non-significative d'un taux de rechute plus bas dans le groupe aripiprazole associé à la lamotrigine, par rapport au placebo (11 versus 23 p. 100, $p = 0,058$). Il n'existe pas d'effet spécifique de prévention des rechutes dépressives dans cette étude [7].

Au total, les AP2G en tant que classe ont un intérêt dans le traitement de maintenance du trouble bipolaire. Cette stratégie semble toutefois trouver son

intérêt principal dans le cadre d'une polypharmaco-thérapie rationnelle en association au lithium ou à certains anticonvulsivants.

ANTIPSYCHOTIQUES DE DEUXIÈME GÉNÉRATION ET DONNÉES DE TOLÉRANCE

Au premier rang des effets indésirables de ces molécules se trouve le syndrome métabolique, qui apparaît comme un effet de classe des AP2G, et qui justifie la surveillance régulière trimestrielle du poids, du périmètre abdominal, de la pression artérielle, du bilan lipidique, de la glycémie et, de l'HbA1c (et, le cas échéant, la prise en charge médicale des modifications de ces paramètres).

La fréquence et la sévérité de ces syndromes métaboliques est différente en fonction des antipsychotiques atypiques (l'aripiprazole apparaissant comme l'un des AP2G les mieux tolérés dans ce domaine, tandis qu'à l'opposé la clozapine et l'olanzapine induisent en moyenne les prises de poids les plus élevées, la quétiapine et la rispéridone apparaissant comme intermédiaires).

C'est notamment dans le cas des stratégies d'utilisation des AP2G à visée préventive au long cours que l'évaluation du ratio bénéfice/risque s'avère parfois plus complexe à évaluer au cas par cas. Cette balance tient compte des éléments suivants : sévérité de la pathologie bipolaire, risque suicidaire, importance du syndrome métabolique, possibilité ou non de traiter le syndrome métabolique, autres co-morbidités, absence de thérapie thymorégulatrice alternative, etc.

Une revue de la littérature comparant le profil de tolérance des AP2G dans la schizophrénie et le trouble bipolaire [11] tente de comparer les molécules deux à deux. Elle confirme les éléments bien connus concernant ces différentes molécules :

- l'olanzapine est associée aux conséquences métaboliques et de prise de poids les plus marquées ;
- la rispéridone induit le plus d'effets extrapyramidaux et de troubles sexuels ;
- l'aripiprazole est associé avec le plus faible taux de nausée et de vertige et à la moindre utilisation de traitements anticholinergiques (mesure indirecte du risque d'effets extrapyramidaux). Il induit parfois de l'akathisie et peut s'avérer trop faiblement anxiolytique ;

– la quétiapine possède la meilleure tolérance sur le plan neurologique et s'associe à un taux élevé de nausées et vertiges. La sédation est fréquente en début de traitement.

Dans les différentes études, c'est l'olanzapine, la rispéridone et la quétiapine qui sont associées au plus faible nombre de sortie d'études du fait d'effets indésirables.

Comme on le voit, les données actuelles permettent de se faire une représentation des profils de tolérance des différents composés, facilitant l'établissement du rapport bénéfice/risque lors de la prescription.

CONCLUSION

Les AP2G sont une des options pour le traitement du trouble bipolaire. Ces molécules dans cette indication ne peuvent être considérées comme un groupe homogène. Seule la quétiapine, en monothérapie semble présenter un intérêt dans le traitement des épisodes dépressifs bipolaires aigus et dans leur prophylaxie. Les profils de tolérance sont quant à eux bien connus et doivent entrer dans le calcul bénéfice/risque à court terme (traitement de l'épisode aigu) et à long terme (prévention des récurrences).

Un champ important qui reste difficile à appréhender au regard de la littérature est celui de la prise en charge pharmacologique des patients souffrant de trouble bipolaire de type II. En effet, les données spécifiques sont rares et de qualité méthodologique parfois discutable, les populations des essais cliniques mélangeant fréquemment et sans distinction patients de types I et II. La même question se pose pour les formes à cycles rapides.

Les recommandations les plus récentes [48] ne considèrent que la quétiapine comme une option de première intention dans la prise en charge de ces patients, les autres AP2G étant recommandés comme stratégie de seconde ligne, en association avec les antidépresseurs, tant dans le traitement de la dépression bipolaire que dans le traitement de maintenance.

RÉFÉRENCES

1. BENAZZI F, BERK M, FRYE MA et al. Olanzapine/fluoxetine combination for the treatment of mixed depression in bipolar I disorder : a post hoc analysis. *J Clin Psychiatry*, 2009, *70* : 1424-1431.
2. BERWAERTS J, MELKOTE R, NUAMAH I, LIM P. A randomized, placebo- and active-controlled study of paliperidone

- extended-release as maintenance treatment in patients with bipolar I disorder after an acute manic or mixed episode. *J Affect Disord*, 2012, *138* : 247-258.
3. BOBO WV, EPSTEIN RA, SHELTON RC. Olanzapine monotherapy for acute depression in patients with bipolar I or II disorder : results of an 8-week open label trial. *Hum Psychopharmacol*, 2010, *25* : 30-36.
4. BRECHER M, ANDERSSON H, PAULSSON B. Quetiapine in the maintenance treatment of bipolar I disorder : Combined data from two long-term phase III studies. *Eur Psychiatry*, 2008, *23* : S225-S226.
5. BROWN ES, GARZA M, CARMODY TJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled add-on trial of quetiapine in outpatients with bipolar disorder and alcohol use disorders. *J Clin Psychiatry*, 2008, *69* : 701-705.
6. CALABRESE JR, KECK PE JR, MACFADDEN W, 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* : 1351-1360.
7. CARLSON B, SUN W, TIMKO K et al. Efficacy and safety of aripiprazole in combination with lamotrigine in a long-term maintenance study in manic or mixed subjects with bipolar I disorder (CN138-392) abstract. 50th Ann Mtg New Clinical Drug Evaluation Unit (NCDEU). June 14-17. Boca Raton, 2010.
8. CIPRIANI A, RENDELL J, GEDDES JR. Olanzapine in the long-term treatment of bipolar disorder : a systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*, 2010, *24* : 1729-1738.
9. Cipriani A, Barbui C, Salanti G et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania : a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 2011, *378* : 1306-1315.
10. DUNN RT, STAN VA, CHRICKI LS et al. A prospective, open-label study of Aripiprazole mono- and adjunctive treatment in acute bipolar depression. *J Affect Disord*, 2008, *110* : 70-74.
11. EDWARDS SJ, SMITH CJ. Tolerability of atypical antipsychotics in the treatment of adults with schizophrenia or bipolar disorder : a mixed treatment comparison of randomized controlled trials. *Clin Ther*, 2009, *31* : 1345-1359.
12. FRYE MA. Clinical practice. Bipolar disorder : a focus on depression. *N Engl J Med*, 2011, *364* : 51-59.
13. GHAEMI SN, CHERRY EL, KATZOW JA et al. Does olanzapine have antidepressant properties ? A retrospective preliminary study. *Bipolar Disord*, 2000, *2* : 196-199.
14. GIJSMAN HJ, GEDDES JR, RENDELL JM et al. Antidepressants for bipolar depression : a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry*, 2004, *161* : 1537-1547.
15. GONZALEZ-PINTO A, VIETA E, REED C et al. Effectiveness of olanzapine monotherapy and olanzapine combination treatment in the long term following acute mania - results of a two year observational study in bipolar disorder (EMBLEM). *J Affect Disord*, 2011, *131* : 320-329.
16. KECK PE JR, WILSON DR, STRAKOWSKI SM et al. Clinical predictors of acute risperidone response in schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic mood disorders. *J Clin Psychiatry*, 1995, *56* : 466-470.

17. KECK PE JR, CALABRESE JR, MCQUADE RD 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* : 626-637.
18. KECK PE JR, CALABRESE JR, MCINTYRE RS et al. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder : a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry*, 2007, *68* : 1480-1491.
19. LIEBOWITZ MR, SALMÁN E, MECH A et al. Ziprasidone monotherapy in bipolar II depression : an open trial. *J Affect Disord*, 2009, *118* : 205-208.
20. MACFADDEN W, ALPHS L, HASKINS JT et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of maintenance treatment with adjunctive risperidone long-acting therapy in patients with bipolar I disorder who relapse frequently. *Bipolar Disord*, 2009, *11* : 827-839.
21. MALHI GS, ADAMS D, BERK M. Is lithium in a class of its own ? A brief profile of its clinical use. *Aust NZ J Psychiatry*, 2009, *43* : 1096-1104.
22. MALHI GS, ADAMS D, BERK M. Medicating mood with maintenance in mind : bipolar depression pharmacotherapy. *Bipolar Disord*, 2009, *11* (Suppl. 2) : 55-76.
23. MALHI GS, CHENGAPPA KNR, GERSON S, GHAEMI SN. Atypical mood stabilizers : a new role for neuroleptics ? *Bipolar Disord*, 2011, *13* : 583-586.
24. MARCUS R, KHAN A, ROLLIN L 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* : 133-144.
25. MAZZA M, SQUILLACIOTTI MR, PECORA RD et al. Beneficial acute antidepressant effects of aripiprazole as an adjunctive treatment or monotherapy in bipolar patients unresponsive to mood stabilizers : results from a 16-week open-label trial. *Expert Opin Pharmacother*, 2008, *9* : 3145-3149.
26. McELROY SL, SUPPES T, FRYE MA et al. Open-label aripiprazole in the treatment of acute bipolar depression : a prospective pilot trial. *J Affect Disord*, 2007, *101* : 275-281.
27. McELROY SL, WEISLER RH, CHANG W et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry*, 2010, *71* : 163-174.
28. MULLEN J, JIBSON MD, SWEITZER D, the QUEST Study Group. A comparison of the relative safety, efficacy, and tolerability of quetiapine and risperidone in outpatients with schizophrenia and other psychotic disorders : the quetiapine experience with safety and tolerability (QUEST) study. *Clin Ther*, 2001, *23* : 1839-1854.
29. NATIONAL HEALTH AND MEDICAL RESEARCH COUNCIL. A guide to the development, implementation and evaluation of clinical practice guidelines. Canberra, Commonwealth of Australia, 1998.
30. NOLEN WA, WEISLER RH, NEIJBER A et al. Quetiapine or lithium versus placebo for maintenance treatment of bipolar I disorder after stabilization on quetiapine. Presented at the 17th European congress of psychiatry, Lisbon, Portugal, 24-25 January, 2009.
31. PERLIS RH, ADAMS DH, FIJAL B et al. Genetic association study of treatment response with olanzapine/fluoxetine combination or lamotrigine in bipolar I depression. *J Clin Psychiatry*, 2010, *71* : 599-605.
32. POST RM, LEVERICH GS, ALTSHULER LL et al. An overview of recent findings of the Stanley Foundation Bipolar Network (part I). *Bipolar Disord*, 2003, *5* : 310-319.
33. QUANTE A, ZEUGMANN S, LUBORZEWSKI A et al. Aripiprazole as adjunct to a mood stabilizer and citalopram in bipolar depression : a randomized placebo-controlled pilot study. *Hum Psychopharmacol*, 2010, *25* : 126-132.
34. 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* : 156-162.
35. SUPPES T, VIETA E, LIU S, BRECHER M, PAULSSON B. Maintenance treatment in bipolar I disorder with Quetiapine in combination with lithium/divalproex (trial 127). *Am J Psychiatry*, 2009, *166* : 476-488.
36. THASE ME, MACFADDEN W, WEISLER RH 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* : 600-609.
37. THASE ME, JONAS A, KHAN A et al. Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression : results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol*, 2008, *28* : 13-20.
38. Tohen M, Vieta E, Calabrese J et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, *60* : 1079-1088.
39. TOHEN M, CHENGAPPA KNR, SUPPES T et al. Relapse prevention in bipolar I disorder : 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. *Br J Psychiatry*, 2004, *184* : 337-345.
40. TOHEN M, GREIL W, CALABRESE JR 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* : 1281-1290.
41. TOHEN M, McDONNELL DP, CASE M et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of olanzapine in patients with bipolar I depression. *Br J Psychiatry*, 2012, *201* : 376-382.
42. VIETA E, GOIKOLEA JM, CORBELLA B et al. Risperidone safety and efficacy in the treatment of bipolar and schizoaffective disorders : results from a 6-month, multicenter, open study. *J Clin Psychiatry*, 2001, *62* : 818-825.
43. VIETA E, REINARES M, CORBELLA B et al. Olanzapine as longterm adjunctive therapy in treatment-resistant bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 2001, *21* : 469-473.
44. VIETA E, NIETO E, AUTET A et al. Long-term prospective study on the outcome of bipolar patients treated with long-acting injectable risperidone. *World J Biol Psychiatry*, 2008, *9* : 219-224.
45. VIETA E, SUPPES T, EGGENS I et al. 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* : 251-263.
46. VIETA E, ANGST J, REED C et al. EMBLEM advisory board. Predictors of switching from mania to depression in a large observational study across Europe (EMBLEM). *J Affect Disord*, 2009, *118* : 118-123.

47. VIETA E, MONTGOMERY S, SULAIMAN AH et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess prevention of mood episodes with risperidone long-acting injectable in patients with bipolar I disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2012, 22 : 825-835.
48. YATHAM LN, KENNEDY SH, PARIKH SV 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*, 2013, 15 : 1-44.
49. YILDIZ A, VIETA A, LEUCHT S, BALDESSARINI RB. Efficacy of antimanic treatments : meta-analysis of randomized, controlled trials. *Neuropsychopharmacol*, 2011, 36 : 375-389.
50. YOUNG AH, MCELROY SL, BAUER M 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 : 150-162.

TRAITEMENT DES TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ LES SUJETS PLUS ÂGÉS

.....

M. Tournier

Devant l'accroissement important de la population dite âgée, voire très âgée, le traitement des troubles bipolaires chez le sujet vieillissant devient une question de plus en plus fréquemment rencontrée. Chez ces patients, le trouble bipolaire est une pathologie particulièrement complexe et hétérogène [12]. Il peut s'agir d'un trouble ancien ou à début tardif, ou encore d'un changement tardif de polarité. L'hétérogénéité provient également de la multiplicité des facteurs influençant la maladie à cet âge, tels que les facteurs génétiques, les facteurs environnementaux, le nombre d'épisodes, les co-morbidités. Leurs conséquences ne sont pas seulement cliniques, mais également thérapeutiques.

Ainsi les troubles bipolaires d'âge de début dit « très tardif » (après 60 ans) sont-ils plus souvent associés à des pathologies neurologiques, notamment cérébrovasculaires, des facteurs iatrogènes, des anomalies structurelles identifiées en imagerie cérébrale et des perturbations des fonctions cognitives [3, 30, 31, 34]. Les traitements peuvent avoir un impact important sur les fonctions cognitives et leur évolution, influençant par ce biais la qualité de vie et les performances [14]. À l'inverse, ces facteurs neurologiques peuvent compliquer la prise en charge, avec une résistance médicamenteuse et la persistance de symptômes d'allure thymique, mais d'origine lésionnelle.

Les patients âgés connaîtraient des rémissions de moins bonne qualité sous traitement que les sujets plus jeunes, mais cette donnée est controversée [1, 12, 31]. Cette incertitude naît du faible nombre d'études conduites dans cette population, parmi lesquelles aucun essai clinique randomisé et comparatif. Ainsi les stratégies thérapeutiques proposées découlent-elles souvent d'essais menés dans d'autres tranches d'âge, d'essais dans lesquels la population âgée n'était qu'une

sous-population ou d'essais menés en ouvert. La pratique résulte de l'extension des recommandations en vigueur dans la population adulte [3, 20]. Pourtant, cette population possède de nombreuses spécificités en termes de paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, de co-morbidités somatiques et de co-prescriptions [27]. De plus, elle est plus sensible aux effets indésirables des médicaments qui peuvent entraîner des complications importantes [20].

LITHIUM

Le lithium est actuellement un traitement moins prescrit. Pourtant, pour de nombreux auteurs, il reste un traitement de choix chez le sujet âgé, avec une efficacité équivalente quel que soit l'âge [2, 28]. Il pose cependant quelques problèmes. Tout d'abord, sa pharmacocinétique est modifiée du fait des co-prescriptions et des interactions médicamenteuses, des co-morbidités, de la diminution physiologique de la fonction rénale et de la diminution du volume de distribution [2, 29]. Ainsi la posologie nécessaire est-elle plus faible pour obtenir une concentration plasmatique efficace. Il n'existe cependant pas de recommandations de dose dans cette population particulièrement susceptible de présenter des effets indésirables. Les sujets âgés ont une moins bonne tolérance au lithium avec une survenue plus fréquente d'effets neurotoxiques (ataxie, confusion, akathisie, tremblements) et néphrotoxiques [20] ainsi que d'hypercalcémie [18]. Le risque est donc d'utiliser des posologies potentiellement toxiques chez des personnes ayant une faible réserve fonctionnelle des organes vitaux. Il paraît indiqué d'utiliser des

posologies plus faibles afin d'obtenir des concentrations plasmatiques réduites [20, 29].

En effet, une bonne efficacité du lithium serait obtenue pour des taux plasmatiques de l'ordre de 0,6 mEq/l. Cette efficacité serait non seulement thyroïdienne, mais également « antisuicide » et neuroprotectrice [4, 16, 28]. Le lithium inhiberait l'enzyme glyco-gène synthase kinase 3 et diminuerait les taux du peptide β -amyloïde et de la protéine τ hyperphosphorylée, qui ont été impliqués dans le développement de la maladie d'Alzheimer. Dans une étude incluant près de 5 000 patients souffrant d'un trouble bipolaire, le nombre de prescriptions de sels de lithium au cours du suivi diminuait significativement le risque de présenter une démence [17]. En revanche, celui-ci n'était pas modifié par les prescriptions d'anticonvulsivants, d'antidépresseurs ou d'antipsychotiques. Un argument supplémentaire en faveur de l'utilisation du lithium chez les patients âgés est le faible nombre d'études positives concernant les alternatives thérapeutiques [25, 28].

ANTICONVULSIVANTS

L'efficacité du divalproate de sodium et du valpromide, dans cette population, a été montrée par des études rétrospectives et non dans des essais thérapeutiques de méthodologie rigoureuse [7, 33]. La posologie efficace s'étendrait entre 250 et 2 250 mg/j, avec une progression de dose lente, de l'ordre de 125 à 250 mg/j tous les 2 à 5 jours [20]. Le taux sérique efficace serait différent de celui retrouvé chez des adultes plus jeunes et se situerait entre 65 et 90 mg/l [7]. Dans une étude rétrospective comportant un faible nombre de patients, le valproate de sodium dans cette fourchette thérapeutique s'est montré aussi efficace que les sels de lithium à bonne posologie (au moins 0,8 mEq/l) [7]. Des précautions doivent être prises chez les patients âgés en raison de changements pharmacocinétiques liés à une plus faible liaison protéique et des interactions médicamenteuses, notamment avec l'aspirine, la fluoxétine et la carbamazépine [20]. Cependant, il existe une bonne tolérance hépatique et pancréatique. Des traitements de longue durée augmentent le risque de syndrome extrapyramidal. Le risque d'encéphalopathie, souvent liée à une hyperammoniémie, est également important à considérer.

Peu de données sont disponibles concernant la carbamazépine dans cette tranche d'âge. Elle semble moins bien tolérée que le valproate de sodium [20]. La

posologie efficace irait de 200 à 1 200 mg/j, en commençant par une posologie faible (100 à 200 mg/j) et en augmentant très lentement (100 à 200 mg/j tous les 3 à 5 jours) [20]. Le taux sérique efficace se situerait entre 6 et 12 μ g/l. Le risque d'interactions médicamenteuses doit être particulièrement pris en compte chez ces patients, en raison de la fréquente polymédication [2]. L'instauration très lentement progressive permet d'améliorer la tolérance neurologique. Le risque d'hyponatrémie n'est pas négligeable dans cette population, plus sensible aux effets confusogènes des perturbations métaboliques. Enfin, il existe un risque de neutropénie, de thrombopénie et, plus rarement, d'agranulocytose.

La lamotrigine a été évaluée par quelques études rétrospectives chez les sujets âgés. Elles montrent une bonne tolérance et une efficacité dans les épisodes dépressifs bipolaires et la prévention des récurrences [25, 26]. La posologie efficace s'étendait entre 25 et 400 mg/j. La lamotrigine serait efficace et montrerait une bonne tolérance neurologique [25]. Un essai mené en ouvert a évalué l'association de la lamotrigine au traitement initial chez 57 patients d'au moins 60 ans présentant une dépression bipolaire [24]. Elle a permis l'amélioration de la symptomatologie dépressive et du fonctionnement. Dix-neuf sujets ont interrompu l'essai précocement, dont six pour un effet indésirable. Ces résultats devraient être vérifiés par des essais à la méthodologie rigoureuse.

Il n'existe pas de données sur l'oxcarbazépine et seulement des séries de cas sur la gabapentine et le topiramate dans la dépression bipolaire et en association avec d'autres traitements.

ANTIPSYCHOTIQUES

Il existe peu de données sur l'utilisation des médicaments antipsychotiques dans le trouble bipolaire chez les sujets âgés. La principale préoccupation est l'augmentation du risque de mortalité liée aux pathologies cardiovasculaires (troubles du rythme, accident vasculaire cérébral) [30], d'infection secondaire aux agranulocytoses et d'effets extrapyramidaux. Le risque de dyskinésies tardives, notamment, serait plus élevé que dans des populations plus jeunes [20].

Quelques essais conduits en ouvert et quelques études rétrospectives sont favorables à l'utilisation de la clozapine, de l'olanzapine, de la rispéridone et de la quétiapine [20]. Dans un petit essai mené en ouvert, l'asénaline a été utilisée dans la manie chez 11 patients

âgés de 61 à 79 ans pendant une durée de 4 semaines avec une efficacité et une tolérance correctes [5]. Une analyse post-hoc a évalué la quétiapine en monothérapie dans la manie chez des patients âgés de 55 ans et plus, à une posologie s'étendant entre 400 et 800 mg/j [22]. Une efficacité apparaissait de manière significative par rapport au placebo dès le quatrième jour. Une étude ouverte a évalué l'aripiprazole en association, prescrit à une posologie quotidienne moyenne de 10 mg pendant 12 semaines, chez 20 patients âgés de 50 à 83 ans, traités par thymorégulateur avec une efficacité partielle [23]. L'association permettait une efficacité à la fois sur la symptomatologie dépressive et maniaque ainsi que sur la qualité de vie.

Les posologies recommandées dans la population âgée sont variables ; elles dépendent de l'âge et des co-morbidités somatiques [20].

ÉLECTROCONVULSIVOTHÉRAPIE

Chez les patients âgés, l'électroconvulsivothérapie est considérée comme efficace, avec l'obtention d'une rémission dans 80 p. 100 des cas, et bien tolérée [15]. Les indications sont la manie, la dépression et le traitement de maintenance [20]. La rapidité de l'efficacité de l'électroconvulsivothérapie est particulièrement intéressante dans cette population. En effet, les symptômes thymiques peuvent rapidement conduire à une déshydratation ou des désordres électrolytiques, qui peuvent compromettre la santé de ces patients plus fragiles. Les risques principaux sont un état confusionnel prolongé, les chutes (15 p. 100) et, dans de très rares cas, le décès (0,01 p. 100) du fait de complications cardiaques [15]. La stimulation unilatérale est privilégiée du fait de sa meilleure tolérance sur le plan cognitif. En cas de traitement habituel par sels de lithium, il doit être interrompu plusieurs jours auparavant.

RECOMMANDATIONS THÉRAPEUTIQUES

Il n'existe pas de recommandations de prescription spécifiques pour les patients plus âgés malgré les nombreuses spécificités que nous venons d'évoquer [3, 33]. Dans le traitement de la manie, deux traitements sont indiqués en première intention : le valproate de sodium, avec une titration très lente, ou les

sels de lithium, avec une posologie diminuée de 25 à 50 p. 100. En seconde intention, on peut recourir à la carbamazépine et aux associations de thymorégulateurs. Quelques études récentes suggèrent également l'utilisation des antipsychotiques de deuxième génération, même si leur rapport bénéfices/risques dans le trouble bipolaire chez les patients âgés reste incertain [3, 25]. Dans la dépression bipolaire, sont conseillés en première intention les sels de lithium, la lamotrigine et la quétiapine, en seconde intention une association de deux de ces médicaments ou d'un d'entre eux avec un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine et, en troisième intention, l'électroconvulsivothérapie [3]. Pour le traitement de maintenance, il est suggéré d'utiliser le valproate de sodium, les sels de lithium ou un antipsychotique de seconde génération.

En ce qui concerne la durée de traitement, il est admis qu'il doit être poursuivi tant que les bénéfices sont importants et qu'il est bien toléré [33].

ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE DU PATIENT

Comme dans les autres tranches d'âge, dans la population âgée souffrant de trouble bipolaire, l'observance médicamenteuse est mauvaise, de l'ordre de 50 à 60 p. 100 [2, 13, 15, 21].

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est un moyen thérapeutique efficace, complémentaire du traitement médicamenteux, cité dans la plupart des recommandations internationales de bonne pratique dans le trouble bipolaire. Ses objectifs sont de renforcer l'efficacité du traitement pharmacologique et d'améliorer le pronostic du trouble bipolaire. Elle repose sur l'entraînement du patient à dépister précocement les rechutes, le renforcement de l'effet protecteur de l'entourage social et familial, l'enseignement des stratégies efficaces pour faire face aux événements stressants, la promotion d'un rythme de vie régulier et l'amélioration de l'observance médicamenteuse. Deux programmes principaux d'ETP ont été publiés dans le trouble bipolaire : le programme de M. Bauer et L. McBride [6] et celui de F. Colom et E. Vieta [8]. Les études ont montré l'efficacité de l'ETP dans le trouble bipolaire avec un maintien des bénéfices 3 et 5 ans après la fin des séances [9-11]. Elle permet une diminution du taux de rechute, du nombre et de la durée des hospitalisations, ainsi qu'une amélioration de l'observance médicamenteuse, de la connaissance des symptômes et des traitements et de la qualité de vie.

Même si son efficacité n'a pas été évaluée chez des patients âgés, elle apparaît moins intéressante lorsque la durée d'évolution du trouble bipolaire est prolongée. Ainsi, si la psychoéducation familiale retarde la survenue de la récurrence au début de la pathologie, elle n'apporterait aucun bénéfice significatif en termes de prévention des récurrences dans des stades plus avancés [19]. L'intérêt et les indications de l'ETP dans le trouble bipolaire chez des patients âgés restent donc à définir.

REMÉDIATION COGNITIVE

La remédiation cognitive est encore très peu étudiée dans le trouble bipolaire. Elle pourrait être un traitement complémentaire des médicaments très efficace, ciblé sur le fonctionnement social, l'autonomie et la qualité de vie. Selon le modèle des stades évolutifs du trouble bipolaire, elle pourrait concerner d'une manière générale les patients souffrant d'un trouble bipolaire ancien [32]. Alors que le traitement des premières phases de la maladie serait focalisé sur l'intervention précoce et la neuroprotection, les stades plus tardifs seraient plus concernés par des stratégies de réhabilitation ciblant le handicap et les perturbations cognitives.

CONCLUSION

Devant l'étendue des stratégies thérapeutiques possibles chez les patients âgés présentant un trouble bipolaire, on ne peut que regretter le manque d'essais cliniques de méthodologie rigoureuse permettant de mieux argumenter et cibler les différents types de traitement. Souhaitons que des travaux ultérieurs permettent de personnaliser la prise en charge des troubles bipolaires chez le sujet âgé.

RÉFÉRENCES

1. AL JURDI RK, MARANGELL LB, PETERSEN NJ et al. Prescription patterns of psychotropic medications in elderly compared with younger participants who achieved a "recovered" status in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2008, *16* : 922-933.
2. AZIZ R, LORBERG B, TAMPPI RR. Treatments for late-life bipolar disorder. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2006, *4* : 347-364.

3. AZORIN JM, KALADJIAN A, ADIDA M, FAKRA E. Late-onset bipolar illness : the geriatric bipolar type VI. *CNS Neurosci Ther*, 2012, *18* : 208-213.
4. BALDESSARINI RJ, TONDO L. Suicidal risks during treatment of bipolar disorder patients with lithium versus anti-convulsants. *Pharmacopsychiatry*, 2009, *42* : 72-75.
5. BARUCH Y, TADGER S, PLOPSKI I, BARAK Y. Asepinapine for elderly bipolar manic patients. *J Affect Disord*, 2013, *145* : 130-132.
6. BAUER MS, MCBRIDE L. Thérapie de groupe pour le trouble bipolaire. *Médecine & Hygiène*, 2001.
7. CHEN ST, ALTSCHULER LL, MELNYK KA et al. Efficacy of lithium vs. valproate in the treatment of mania in the elderly : a retrospective study. *J Clin Psychiatry*, 1999, *60* : 181-186.
8. COLOM F, VIETA E. Manuel de psychoéducation pour les troubles bipolaires. Marseille, Solal, 2008.
9. COLOM F, VIETA E, MARTINEZ-ARAN 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* : 402-407.
10. COLOM F, VIETA E, SANCHEZ-MORENO J et al. Stabilizing the stabilizer : group psychoeducation enhances the stability of serum lithium levels. *Bipolar Disord*, 2005, *7 (Suppl. 5)* : 32-36.
11. COLOM F, VIETA E, SANCHEZ-MORENO J et al. Group psychoeducation for stabilised bipolar disorders : 5-year outcome of a randomised clinical trial. *Br J Psychiatry*, 2009, *194* : 260-265.
12. DEPP CA, JESTE DV. Bipolar disorder in older adults : a critical review. *Bipolar Disord*, 2004, *6* : 343-367.
13. DEPP CA, LEBOWITZ BD, PATTERSON TL et al. Medication adherence skills training for middle-aged and elderly adults with bipolar disorder : development and pilot study. *Bipolar Disord*, 2007, *9* : 636-645.
14. DEPP CA, MOORE DJ, SITZER D et al. Neurocognitive impairment in middle-aged and older adults with bipolar disorder : comparison to schizophrenia and normal comparison subjects. *J Affect Disord*, 2007, *101* : 201-209.
15. EASTHAM JH, JESTE DV, YOUNG RC. Assessment and treatment of bipolar disorder in the elderly. *Drugs Aging*, 1998, *12* : 205-224.
16. FORLENZA OV, DINIZ BS, RADANOVIC M et al. Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnesic mild cognitive impairment : randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 2011, *198* : 351-356.
17. KESSING LV, FORMAN JL, ANDERSEN PK. Does lithium protect against dementia ? *Bipolar Disord*, 2010, *12* : 87-94.
18. LEHMANN SW, LEE J. Lithium-associated hypercalcemia and hyperparathyroidism in the elderly : what do we know ? *J Affect Disord*, 2013, *146* : 151-157.
19. REINARES M, COLOM F, ROSA AR et al. The impact of staging bipolar disorder on treatment outcome of family psychoeducation. *J Affect Disord*, 2010, *123* : 81-86.
20. SAJATOVIC M. Treatment of bipolar disorder in older adults. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2002, *17* : 865-873.
21. SAJATOVIC M, BLOW FC, KALES HC et al. Age comparison of treatment adherence with antipsychotic medications among individuals with bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2007, *22* : 992-998.

22. SAJATOVIC M, CALABRESE JR, MULLEN J. Quetiapine for the treatment of bipolar mania in older adults. *Bipolar Disord*, 2008, *10* : 662-671.
23. SAJATOVIC M, COCONCEA N, IGNACIO RV et al. Aripiprazole therapy in 20 older adults with bipolar disorder : a 12-week, open-label trial. *J Clin Psychiatry*, 2008, *69* : 41-46.
24. SAJATOVIC M, GILDENGERS A, AL JURDI RK et al. Multisite, open-label, prospective trial of lamotrigine for geriatric bipolar depression : a preliminary report. *Bipolar Disord*, 2011, *13* : 294-302.
25. SAJATOVIC M, MADHUSOODANAN S, COCONCEA N. Managing bipolar disorder in the elderly : defining the role of the newer agents. *Drugs Aging*, 2005, *22* : 39-54.
26. SAJATOVIC M, RAMSAY E, NANRY K, THOMPSON T. Lamotrigine therapy in elderly patients with epilepsy, bipolar disorder or dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2007, *22* : 945-950.
27. SHEERAN T, GREENBERG RL, DAVAN LA et al. A descriptive study of older bipolar disorder residents living in New York City's adult congregate facilities. *Bipolar Disord*, 2012, *14* : 756-763.
28. SHULMAN KI. Lithium for older adults with bipolar disorder : should it still be considered a first-line agent ? *Drugs Aging*, 2010, *27* : 607-615.
29. SPROULE BA, HARDY BG, SHULMAN KI. Differential pharmacokinetics of lithium in elderly patients. *Drugs Aging*, 2000, *16* : 165-177.
30. SUBRAMANIAM H, DENNIS MS, BYRNE EJ. The role of vascular risk factors in late onset bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2007, *22* : 733-737.
31. TSAI SY, KUO CJ, CHUNG KH et al. Cognitive dysfunction and medical morbidity in elderly outpatients with bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2009, *17* : 1004-1011.
32. VIETA E, REINARES M, ROSA AR. Staging bipolar disorder. *Neurotox Res*, 2011, *19* : 279-285.
33. YOUNG RC, GYULAI L, MULSANT BH et al. Pharmacotherapy of bipolar disorder in old age : review and recommendations. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2004, *12* : 342-357.
34. YOUNG RC, SHULMAN KI. Bipolar disorders in late life : early days, gradual progress. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2009, *17* : 1001-1003.

ÉLECTROCONVULSIVOTHÉRAPIE ET STRATÉGIES INNOVANTES DE STIMULATION

.....

P. Fossati, W. Choucha et L. Mallet

Les antipsychotiques de deuxième génération et les interventions psychosociales ont sensiblement amélioré le pronostic à moyen terme et à long terme des troubles bipolaires. Les cliniciens restent cependant régulièrement confrontés à des situations cliniques marquées par une résistance partielle, voire totale aux thérapeutiques chimiques ou psychologiques. La résistance au traitement peut survenir lors des différentes phases évolutives et affecter les différentes polarités du trouble bipolaire : manie ou dépression résistante, état mixte, récurrence persistante d'épisodes thymiques dépressifs et ou maniaques, cycles rapides... Les patients bipolaires résistants nécessitent de recourir à des méthodes thérapeutiques alternatives et innovantes. Dans ce chapitre, nous allons traiter de la place des traitements physiques par stimulation cérébrale – électroconvulsivothérapie (ECT), stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) et stimulation cérébrale profonde (SCP) – dans la prise en charge du trouble bipolaire. Toutes ces techniques de stimulation reposent sur le principe général de moduler par un courant électrique des réseaux cérébraux spécifiques impliqués à des degrés divers dans la physiopathologie du trouble bipolaire.

ÉLECTROCONVULSIVOTHÉRAPIE ET TROUBLES BIPOLAIRES

Les ECT⁽¹⁾ représentent une des plus anciennes techniques de traitement physique des troubles

psychiatriques et ont été utilisées avant même l'apparition des principales classes de psychotropes (lithium, antipsychotique, antidépresseurs). Les troubles de l'humeur unipolaires et bipolaires constituent la majeure partie des indications thérapeutiques des ECT.

ECT et dépression bipolaire

Dans la dépression bipolaire comme dans la dépression unipolaire, les ECT sont utilisées en cas de dépressions sévères menaçant le pronostic vital (par exemple, altération de l'état général, catatonie sévère...) ou nécessitant une réponse thérapeutique importante et rapide (par exemple, mélancolie anxieuse, risque suicidaire élevé).

Les études disponibles ne montrent pas de différence d'efficacité des ECT pour le traitement des dépressions unipolaires et des dépressions bipolaires avec un taux de réponse (amélioration clinique de plus de 50 p. 100) d'environ 75 p. 100 [6, 19]. La supériorité des ECT sur les antidépresseurs dans la dépression bipolaire à court et moyen termes n'est pas clairement démontrée [16]. Cela s'explique à la fois par l'ancienneté des études, la définition imprécise des critères de réponse et de rémission, la faible taille des échantillons des études et surtout par l'absence de stratégie précise de prise en charge des dépressions bipolaires [8, 27]. En particulier la prescription d'antidépresseurs dans la dépression bipolaire est l'objet de controverses en raison du risque de virage maniaque ou d'induction de cycles rapides. Un virage sous antidépresseurs serait observé chez 20 à 40 p. 100 des patients [11] alors que les ECT induiraient un virage maniaque chez 6 à 12 p. 100 des patients traités pour une dépression bipolaire [2, 14]. Il n'y a pas de travaux comparant les virages

(1) Voir à ce sujet : Ey H, Burguet J. Action des électrochocs dans la psychose maniaco-dépressive et dans la mélancolie d'involution. Étude statistique. *Ann Méd Psychol*, 1952, 1 : 214-219.

maniaques induits par des ECT uni- ou bilatérales. Comme attendu, le taux de virage maniaque est plus élevé chez les patients bipolaires déprimés traités par ECT en comparaison aux déprimés unipolaires [3], validant indirectement la distinction dépression unipolaire et dépression bipolaire. De même les malades bipolaires auraient besoin de moins de séances d'ECT que les patients unipolaires pour obtenir une réponse thérapeutique [15].

Les ECT sont également indiquées dans les dépressions résistantes aux traitements. Le premier niveau de résistance des dépressions unipolaires est habituellement défini par l'échec d'au moins deux antidépresseurs de classe différente, administrés aux bonnes posologies pendant une durée suffisante d'au moins 6 à 8 semaines.

Les critères de résistance des dépressions bipolaires ne sont pas clairement établis. Faut-il prendre en considération dans cette définition les essais de thymorégulateurs et/ou d'antipsychotiques de deuxième génération (AP2G) ? M. Gitlin [10] propose d'appliquer les mêmes critères de résistance pour la dépression unipolaire et bipolaire, à condition d'ajouter la non-réponse à un traitement par thymorégulateur seul ou en association aux antidépresseurs dans le trouble bipolaire.

I. Pacchiarotti et al. [25] ont récemment proposé des nouveaux critères de définition et de sévérité de la dépression bipolaire résistante prenant en considération l'existence des nouveaux produits comme la quétiapine ou l'utilisation des nouvelles indications pour certains traitements comme la lamotrigine. Le niveau 1 de résistance d'une dépression bipolaire de type I est défini par la non-réponse à un traitement par lithium (avec des lithiémies aux environs de 0,8 mEq/l) ou par lamotrigine (doses de 50 à 200 mg/j) ou par quétiapine (≥ 600 mg/j). Les essais d'AP2G, les associations de thymorégulateurs ou d'AP2G avec des antidépresseurs, les associations de plusieurs thymorégulateurs définissent les autres niveaux de résistance. Selon I. Pacchiarotti, les ECT devraient être utilisés dans les dépressions bipolaires résistantes avec un niveau de résistance supérieur à 3. Cette recommandation est comparable à celle proposée pour les ECT dans les dépressions unipolaires résistantes.

En résumé, les ECT sont indiquées dans la dépression bipolaire sévère ou résistante. Cette méthode de traitement de la dépression bipolaire est habituellement reconnue et acceptée dans les recommandations des différentes sociétés savantes (World Federation of Societies of Biological Psychiatry [WFSBP], National Institute for Health and Clinical Excellence

[NICE], Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments [CANMAT]). On manque cependant cruellement d'études contrôlées avec des méthodes rigoureuses d'évaluation de la réponse thérapeutique dans les dépressions bipolaires dont la résistance est définie par un échec des nouvelles stratégies thérapeutiques de traitement par thymorégulateur, AP2G ou lamotrigine. De plus, on ne sait pas si les ECT ont des effets comparables ou différents dans la dépression bipolaire de type I ou de type II.

ECT et états maniaques

Les ECT sont également utiles pour traiter les états maniaques sévères (par exemple, furie maniaque) et/ou résistants aux traitements. Des études rétrospectives et prospectives ont évalué l'efficacité de l'ECT dans la manie. Une première étude a montré une efficacité égale de l'ECT, de la chlorpromazine et du lithium [31]. Dans une seconde étude incluant 484 patients hospitalisés pour manie, une efficacité supérieure de l'ECT (78,4 p. 100 d'amélioration nette ou très nette) sur le lithium (61,6 p. 100 d'amélioration nette ou très nette) a été observée [14]. Trois autres études rétrospectives non comparatives ont montré une amélioration clinique significative ou une rémission clinique chez 56 à 78 p. 100 des patients maniaques traités par ECT [1, 22, 30].

Des études prospectives ont également évalué l'efficacité de l'ECT dans la manie. Dans la première étude [29], 34 patients hospitalisés pour manie ont été randomisés avec un premier groupe traité par ECT et un second groupe traité par lithium. Les deux groupes de patients ont reçu un traitement antipsychotique concomitant. Une fois terminé le traitement par ECT, un traitement prophylactique par lithium a été introduit. Sur une période de 8 semaines, une amélioration plus importante a été observée chez les patients traités par ECT par rapport à ceux qui ont été traités par lithium. La seconde étude a montré chez des patients maniaques résistants une efficacité bien supérieure de l'ECT par rapport à un traitement associant lithium et halopéridol [21]. Enfin, l'étude de S. Sikdar et al. a montré une efficacité supérieure de l'ECT par rapport à l'ECT simulée chez des patients maniaques recevant un traitement antipsychotique concomitant [28]. Dans sa revue de la littérature, S. Mukherjee et al. [23] observent un taux de 80 p. 100 de réponse chez près de 600 patients maniaques traités par ECT.

Les ECT auraient une efficacité comparable voire supérieure aux traitements médicamenteux de la manie [6]. Cependant, des essais thérapeutiques

contrôlés comparant les ECT aux nouveaux traitements (AP2G) ne sont pas disponibles.

Il est recommandé en général d'administrer des ECT bilatérales d'emblée dans la manie engageant un risque vital ainsi que dans la manie avec des symptômes maniaques significatifs. Dans les situations non urgentes, on peut initialement opter pour des ECT unilatérales et convertir en ECT bilatérales en cas d'inefficacité. À notre connaissance, il n'y a pas eu d'études contrôlées dans la manie comparant l'ECT unilatérale à haute intensité ou à intensité modérée à l'ECT bilatérale à intensité modérée. Par conséquent, on ne sait pas vraiment si l'inefficacité de l'ECT unilatérale dans certains cas de manie pourrait être seulement en rapport avec l'intensité du stimulus électrique ou pas.

Concernant le placement des électrodes, une étude randomisée en double aveugle a montré chez des patients présentant un état maniaque sévère une efficacité comparable entre l'ECT bifrontale à dose électrique modérée et l'ECT bitemporale à faible dose électrique après la sixième et la dernière séance d'ECT. Les effets secondaires cognitifs étaient moins importants dans le groupe d'ECT bifrontale après la sixième et la dernière séance d'ECT [4].

ECT et états mixtes

Les états mixtes sont des situations cliniques difficiles et le lithium semble être moins efficace dans cette indication que lors des états maniaques purs. Actuellement, le traitement des états mixtes repose principalement sur les thymorégulateurs anticonvulsivants et les antipsychotiques. Les ECT sont également efficaces dans cette indication et peuvent constituer un bon recours en cas de symptômes intenses et résistants.

Dans une étude ouverte portant sur 20 patients présentant un état mixte, on conclut à une efficacité de l'ECT bonne ou très bonne chez 18 patients après une moyenne de 11 séances [30]. D. Devanand et al. [9] ont montré chez un groupe de patients présentant un état mixte (n = 10) et traités par ECT un taux de réponse assez robuste et comparable à un groupe de patients bipolaires dépressifs (n = 38) et un groupe de patients bipolaires maniaques (n = 5). Cependant, la durée d'hospitalisation était plus longue et le nombre de séances d'ECT était plus important chez les patients mixtes, laissant supposer que ces patients présentent un profil particulier de réponse au traitement par rapport aux patients des deux autres groupes.

ECT et cycles rapides

Les patients bipolaires à cycles rapides répondent généralement mal aux chimiothérapies. L'utilisation des antidépresseurs, rendue extrêmement délicate en raison du risque de virage de l'humeur, est fortement déconseillée. Dans les formes sévères, l'ECT peut constituer une alternative. On dispose de peu de données dans la littérature sur cette indication des ECT. Dans une étude ouverte portant sur 7 patients bipolaires à cycles rapides, J. Vanelle et al. [32] constatent une grande efficacité de ce traitement : l'hospitalisation en moyenne de 27 semaines par an avant le traitement par ECT d'entretien est réduite à 6 semaines et demie à partir du moment où ils sont traités par ECT d'entretien à rythme mensuel.

Une étude naturalistique préliminaire a montré chez un groupe de 14 patients bipolaires à cycles rapides ayant suivi un traitement par ECT de maintenance pendant 2 ans une bonne efficacité prophylactique à long terme : 58 p. 100 n'ont pas récidivé pendant les 2 ans et 42 p. 100 ont récidivé une seule fois par an [20].

En général, dans les troubles bipolaires, à l'exception de situations très particulières (cycles rapides invalidants avec des hospitalisations prolongées et un retentissement socioprofessionnel majeur), la place d'un traitement de maintenance par ECT (traitement mensuel par une séance d'ECT réalisée lors d'une hospitalisation brève de 48 heures) est très limitée. Les malades nécessitant de recourir à ce traitement pourraient représenter des candidats à une stimulation cérébrale chronique par implantation d'électrodes (*voir plus loin*).

TMS et SCP dans les troubles bipolaires

La pratique des ECT dans les troubles de l'humeur est très diffusée et de nombreux centres ont recours à cette méthode. Au contraire, l'utilisation de la rTMS et de la SCP dans les troubles bipolaires reste encore limitée au domaine expérimental. Ces techniques de stimulation cérébrale font l'objet de recherches intensives et sont en cours d'évaluation, en particulier dans le traitement de la dépression bipolaire.

Contrairement aux ECT dont le mécanisme principal d'action est de stimuler la réponse cérébrale à une crise convulsive généralisée médicalement contrôlée, la rTMS et la SCP n'ont pas pour objectif de déclencher une crise convulsive. rTMS et SCP se proposent de stimuler selon des paramètres précis (intensité, fréquence) des régions cérébrales particulières, définies par la physiopathologie.

rTMS et trouble bipolaire

La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) repose sur le principe de Faraday, selon lequel un courant qui change rapidement dans le temps va créer un champ magnétique qui, à son tour, peut créer un champ électrique et un courant s'il est placé près d'un élément conducteur. Les appareils de TMS utilisent ce principe et font circuler un courant électrique intense et bref dans une bobine placée au-dessus du scalp. Le champ magnétique ainsi créé est capable de dépolariser les neurones corticaux. La taille de la zone stimulée dépend des paramètres de stimulation et du type de bobine. La rTMS a de nombreuses applications en recherche neurophysiologique ainsi que des applications thérapeutiques en neurologie et en psychiatrie. Bien qu'elle ne soit pas encore reconnue au niveau de la nomenclature des actes médicaux et par les organismes de remboursement des soins, de nombreux centres ont accès à cette thérapeutique qui reste cependant encore une méthode expérimentale de stimulation cérébrale.

La Société française de neurophysiologie, l'Association française de psychiatrie biologique et de neuropsychopharmacologie, les Sociétés françaises de neurologie et d'ORL et la Ligue française contre l'épilepsie ont élaboré récemment des recommandations sur les indications et les conditions d'utilisation de la rTMS [26]. En psychiatrie la rTMS est utilisée essentiellement dans le traitement de la dépression résistante et les hallucinations résistantes de la schizophrénie. Des études plus récentes commencent à s'intéresser à la rTMS dans le traitement des épisodes aigus dépressifs ou maniaques des troubles bipolaires.

Dans la dépression bipolaire, quatre études ou rapports de cas cliniques ont été publiés avec des résultats encourageants mais parfois contradictoires (revue *in* [16]). Un problème habituel avec la rTMS est la définition des paramètres de stimulation : intensité définie par rapport au seuil moteur, fréquence de stimulation (haute fréquence > 1 Hz et le plus souvent à 10 Hz), nombre d'impulsions délivré par séance, nombre de séances hebdomadaires, durée globale du traitement, et localisation de la stimulation. Habituellement, dans la dépression unipolaire, on stimule le cortex préfrontal dorsolatéral droit et gauche avec respectivement une stimulation basse fréquence à droite et haute fréquence à gauche. Selon les recommandations françaises, les stimulations gauches ou droites ont une efficacité comparable et démontrée dans la dépression unipolaire résistante [26]. Dans la dépression bipolaire, une plus grande efficacité de la stimulation à

basse fréquence du cortex préfrontal dorsolatéral droit est suggérée [24]. Le risque de virage maniaque avec la rTMS est très faible (estimée à 0,5 p. 100 des patients traités). Si ce faible taux de manie ou d'hypomanie induite par la rTMS se confirme dans une plus large population de sujets, la rTMS pourra s'avérer très utile dans le traitement de la dépression bipolaire.

Concernant les états maniaques, peu de données sont disponibles sur les effets de la rTMS et l'évaluation de l'efficacité de cette technique est souvent confondue avec les traitements psychotropes co-administrés.

SCP et dépression bipolaire

La stimulation cérébrale profonde (SCP) est une technique de neurochirurgie fonctionnelle qui s'est développée à la fin des années 1980 comme stratégie alternative aux techniques lésionnelles pratiquées jusque-là dans le traitement des formes sévères de troubles neuropsychiatriques (maladie de Parkinson, dépression, troubles obsessionnels compulsifs). Les conditions stéréotaxiques du geste neurochirurgical permettent d'assurer une grande précision dans le placement des électrodes. Concernant les indications psychiatriques de la SCP, deux grands troubles sont étudiés : les troubles obsessionnels compulsifs et la dépression réfractaire au traitement. Plusieurs équipes nationales et internationales composées à la fois de psychiatres, de neurochirurgiens, de neurologues, de neuroradiologues ont commencé à appliquer cette technique à la dépression réfractaire. On peut estimer qu'environ 100 à 150 patients déprimés ont bénéficié de ce traitement dans le monde. Dans la dépression unipolaire résistante, il n'existe pas de consensus précis quant à la meilleure cible de stimulation. Trois cibles principales ont été testées : le nucleus accumbens, la partie subgéniale du cortex cingulaire antérieur et la capsule interne [5, 17, 18]. Le choix de ces cibles s'appuie à la fois sur des travaux chez l'animal et des travaux d'imagerie chez l'homme impliquant les structures corticales et limbiques dans la symptomatologie dépressive. Au sein de ces régions, la partie ventrale du cortex cingulaire antérieur – cortex subgénial (Cg25) – joue un rôle essentiel dans la réponse à un traitement antidépresseur. Ces différentes cibles ont des connexions étroites : par exemple, le Cg25 a des connexions directes avec le nucleus accumbens mais également l'amygdale, le cortex préfronto-médial ainsi

que le thalamus et l'hypothalamus [12]. Les fibres issues du Cg25 croisent les fibres de la capsule interne.

Cinquante à 60 p. 100 des patients sont répondeurs dans ces études de SCP dans la dépression. L'extrême sévérité des patients inclus dans ces essais thérapeutiques doit être prise en considération au moment de l'évaluation de l'efficacité de cette méthode thérapeutique. Les patients opérés sont souvent déprimés depuis plusieurs années, non répondeurs à plusieurs séquences de traitements antidépresseurs, ECT inclus.

Le bénéfice thérapeutique de la SCP persiste au-delà de plusieurs mois, ce qui autorise les patients à une reprise de leur vie sociale et professionnelle.

Une seule étude publiée récemment a évalué l'intérêt de la SCP de la région Cg25 dans la dépression bipolaire résistante [13]. Sept patients déprimés bipolaires et 10 patients unipolaires ont été inclus dans cette étude qui comportait un suivi de 2 ans. Après 2 années de stimulation, 92 p. 100 des patients étaient répondeurs au traitement et 58 p. 100 des patients étaient en rémission. Les effets thérapeutiques s'observaient précocement et, à 24 semaines, 18 p. 100 des patients étaient déjà en rémission et 42 p. 100 étaient répondeurs au traitement. Il n'y avait pas de différence entre le niveau de réponse et de rémission des patients unipolaires ou bipolaires. Aucun virage maniaque n'a été observé dans cette étude chez les unipolaires ou bipolaires. Ces méthodes de stimulation sont en général le plus souvent bien tolérées et les principaux effets secondaires sont essentiellement liés au geste opératoire (infections, hémorragie). Les traitements thymorégulateurs ou antidépresseurs sont en général maintenus. Finalement, il n'y a pas de consensus sur les paramètres de stimulation (intensité, fréquence, voltage) qui sont en fait adaptés régulièrement en fonction de l'état clinique du patient en collaboration avec le médecin neurologue.

Ces résultats sont encourageants mais restent bien évidemment préliminaires. Ils doivent être confirmés auprès d'échantillons de plus grande taille incluant des patients bipolaires de type I et de type II.

CONCLUSION

De nombreuses techniques de stimulation cérébrale sont actuellement à notre disposition. Nous avons essentiellement discuté les ECT, la rTMS et la SCP. Existent également la stimulation du nerf vagal et la magnétoconvulsivothérapie. Ces derniers

traitements n'ont pas ou peu été étudiés dans les troubles bipolaires.

Les ECT représentent un traitement efficace des troubles bipolaires actifs, à la fois sur la composante maniaque et dépressive du trouble. L'utilisation de la rTMS dans les troubles bipolaires est en cours de développement et pourrait s'avérer très utile pour les patients bipolaires déprimés. De même, la SCP montre des résultats très encourageants et apporte un peu d'espoir aux malades présentant des troubles dépressifs très sévères et réfractaires aux traitements habituels.

L'utilisation de ces méthodes thérapeutiques dans le trouble bipolaire doit se faire dans une perspective de prise en charge globale du patient, intégrant les traitements médicamenteux et les diverses interventions psychosociales. Ces méthodes thérapeutiques doivent également, par la recherche, nourrir et intégrer les progrès des neurosciences et contribuer au développement scientifique de notre discipline psychiatrique.

RÉFÉRENCES

- ALEXANDER RC, SALMON M, LONESCU-PIOGGIA M et al. Convulsive therapy in the treatment of mania : McLean Hospital 1973-1986. *Convuls Ther*, 1988, 4 : 115-125.
- ANDRADE C, GANGADHAR B, SWAMINATH G, CHANNABASAVANNA S. Predicting the outcome of endogenous depression following electroconvulsive therapy. *Convuls Ther*, 1988, 4 : 169-174.
- ANGST J, ANGST K, BARRUFOL I, MEINHERZ-SURBECK R. ECT-induced and drug-induced hypomania. *Convuls Ther*, 1992, 8 : 179-185.
- BAREKATAIN M, JAHANGARD L, HAGHIGHI M, RANJKESH F. Bifrontal versus bitemporal electroconvulsive therapy in severe manic patients. *J ECT*, 2008, 24 : 199-202.
- BEWERNICK BH, HURLEMANN R, MATUSCH A et al. Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*, 2010, 67 : 110-116.
- BLACK D, WINOKUR G, NASRALLAH A. ECT in unipolar and bipolar disorder : a naturalistic evaluation of 460 patients. *Convuls Ther*, 1986, 2 : 231-237.
- BLACK DWJ, WINOKUR G, NASRALLAH A. A naturalistic study of electroconvulsive therapy versus lithium in 460 patients. *J Clin Psychiatry*, 1987, 48 : 132-139.
- CONNOLLY KR, THASE ME. The clinical management of bipolar disorder : a review of evidence-based guidelines. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2011, 13.
- DEVANAND DP, POLANCO P, CRUZ R et al. The efficacy of ECT in mixed affective states. *J ECT*, 2000, 16 : 32-37.
- GITLIN M. Treatment-resistant bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 2006, 11 : 227-240.
- GOLDBERG J, TRUMAN C. Antidepressant-induced mania : an overview of current controversies. *Bipolar Disord*, 2003, 5 : 407-420.

12. HAMANI C, MAYBERG H, STONE S et al. The subcallosal cingulate gyrus in the context of major depression. *Biol Psychiatry*, 2011, *69* : 301-308.
13. HOLTZHEIMER PE, KELLEY ME, GROSS RE et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant unipolar and bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2012, *69* : 150-158.
14. LEWIS DA, NASRALLAH HA. Mania associated with electroconvulsive therapy. *J Clin Psychiatry*, 1986, *47* : 366-367.
15. LOO C, SAINSBURY K, SHEEHAN P, LYNDON B. A comparison of RUL ultra-brief pulse (0.3 ms) ECT and standard RUL ECT. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2008, *11* : 883-890.
16. LOO C, KATALINIC N, MITCHELL PB, GREENBERG B. Physical treatments for bipolar disorder : a review of electroconvulsive therapy, stereotactic surgery and other brain stimulation techniques. *J Affect Disord*, 2011, *132* : 1-13.
17. MALONE DA JR, DOUGHERTY DD, REZAI AR et al. 2009. Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*, 2009, *65* : 267-275.
18. MAYBERG HS, LOZANO AM, VOON V et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*, 2005, *45* : 651-660.
19. MEDDA P, PERUGI G, ZANELLO S et al. Response to ECT in bipolar I, bipolar II and unipolar depression. *J Affect Disord*, 2009, *118* : 55-59.
20. MINNAI GP, SALIS PG, OPP R et al. Effectiveness of maintenance electroconvulsive therapy in rapid-cycling bipolar disorder. *J ECT*, 2011, *27* : 123-126.
21. MUKHERJEE S, SACKHEIM HA, LEE C. Unilateral ECT in the treatment of manic episodes. *Convuls Ther*, 1988, *4* : 74-80.
22. MUKHERJEE S, DEBSIKDAR V. Unmodified electroconvulsive therapy of acute mania : a retrospective naturalistic study. *Convuls Ther*, 1992, *8* : 5-11.
23. MUKHERJEE S, SACKHEIM HA, SCHNUR DB. Electroconvulsive therapy of acute manic episodes : a review of 50 years' experience. *Am J Psychiatry*, 1994, *151* : 169-176.
24. NAHAS Z, KOZEL FA, LI X et al. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder : a pilot study of acute safety and efficacy. *Bipolar Disord*, 2003, *5* : 40-47.
25. PACCHIAROTTI I, MAZZARINI L, COLOM F et al. Treatment-resistant bipolar depression : towards a new definition. *Acta Psychiatr Scand*, 2009, *120* : 429-440.
26. POULET E, LEFAUCHEUR JP, OBADIA NA, DEVANNE H. Recommandations françaises sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS). Marseille, Solal, 2011, 153 pages.
27. SAMALIN L, LLORCA PM. Approche méthodologique de la variabilité inter "guidelines" : exemples dans la prise en charge du trouble bipolaire. *Encéphale*, 2012, *38* : 126-132.
28. SIKDAR S, KULHARA P, AVASTHI A et al. Combined chlorpromazine and electroconvulsive therapy in mania. *Br J Psychiatry*, 1994, *164* : 806-810.
29. SMALL JG, KLAPPER MH, KELLAMS JJ et al. Electroconvulsive treatment compared with lithium in the management of manic states. *Arch Gen Psychiatry*, 1988, *45* : 727-732.
30. STRÖMGREN LS. Electroconvulsive therapy in Aarhus, Denmark, in 1984 : its application in non-depressive disorders. *Convuls Ther*, 1988, *4* : 306-313.
31. THOMAS J, REDDY B. The treatment of mania : a retrospective evaluation of the effects of ECT, chlorpromazine, and lithium. *J Affect Disord*, 1982, *4* : 85-92.
32. VANELLE JM, SAUVAGET-OIRY A, JUAN F. Indications de l'électroconvulsivothérapie. *Presse Méd*, 2008, *37* : 889-893.

VERS UNE PERSONNALISATION DES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

.....

M. Masson et C. Gay

Proposer à chaque patient une prise en charge individualisée constitue sans doute « un des enjeux de la médecine des prochaines années » [7]. La médecine personnalisée comporte trois objectifs majeurs : affiner le diagnostic, rationaliser la prise en charge thérapeutique et engager le patient dans une démarche préventive.

La personnalisation est caractérisée par l'identification de différents indices (ou « descripteurs ») comme les caractéristiques cliniques et évolutives, le terrain, la personnalité, les biomarqueurs (biologiques, génomiques, électriques ou issus de l'imagerie), les co-morbidités, les associations thérapeutiques ou encore la place de l'environnement. En cancérologie, des applications concrètes ont ainsi bouleversé le pronostic de certaines pathologies. Dans le mélanome métastasé, 40 p. 100 de patients sont porteurs de la mutation V600E (du gène *BRAF*) qui provoque la production d'une protéine à l'origine de la prolifération néoplasique. Le vémurafénib [8] a une action spécifique sur cette protéine, provoquant l'apoptose des cellules cancéreuses.

Plusieurs arguments nous conduisent aujourd'hui à développer la personnalisation des stratégies thérapeutiques dans la prise en charge du trouble bipolaire. L'importante hétérogénéité des tableaux cliniques, mais aussi le retard au diagnostic et la durée de la période sans traitement de maintenance (8 à 9 ans en moyenne) [3] nous incitent à affiner davantage nos investigations cliniques initiales.

Les recommandations internationales (World Federation of Societies of Biological Psychiatry [WFSBP], National Institute for Health and Clinical Excellence [NICE], Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments [CANMAT]) ont été établies principalement pour les troubles bipolaires de type I qui sont les mieux caractérisés. Néanmoins, les études

qui ont servi de soubassement à l'élaboration de ces *guidelines* ne prennent en compte que des formes pures, non compliquées et sans co-morbidité ni caractère de gravité (comme la suicidabilité). Dans la pratique, ces *guidelines* n'apportent qu'une aide partielle. Selon G. Malhi, « dans l'analyse du rapport bénéfice/risque, les recommandations peuvent avoir une place importante mais seulement s'ils sont utilisés avec sagesse et adossés à l'expérience clinique » [14]. En France, les psychiatres expérimentés suivent assez peu les *guidelines*, contrairement aux plus jeunes collègues qui les appliquent plus scrupuleusement (l'exemple de la sous-utilisation des sels de lithium illustre bien ce phénomène) [20]. Enfin, la sévérité du pronostic des troubles bipolaires ne peut que stimuler notre intérêt pour développer des stratégies de prévention plus spécifiques, destinées aux patients et à leurs apparentés à très haut risque.

La prise en charge du trouble bipolaire à début précoce (TBDP) peut illustrer cette démarche de personnalisation par l'identification d'indices cliniques et paracliniques, utiles au diagnostic, au pronostic et à la prédiction des effets du traitement curatif et préventif. Le patient et son entourage se retrouvent au centre d'un projet spécifique de soins

PERSONNALISATION CLINIQUE DE LA PRISE EN CHARGE DU PREMIER ÉPISODE DU TROUBLE BIPOLAIRE À DÉBUT PRÉCOCE

La première étape de la démarche de personnalisation des soins repose sur une meilleure définition du trouble

par la prise en compte de critères cliniques spécifiques utiles au diagnostic. L'intensité de la symptomatologie maniaque, qui constitue aujourd'hui le principal élément de distinction du trouble bipolaire de types I et II selon le DSM, n'est que l'un des aspects parmi tant d'autres des critères cliniques du trouble bipolaire.

Âge de début

Les travaux de F. Bellivier et al. [4] ont permis d'identifier une distribution trimodale de l'âge de début dans le trouble bipolaire. Dans cette perspective, le TBDP est défini par un âge de début inférieur ou égal à 21 ans. C'est la forme clinique de trouble bipolaire pour laquelle les indices cliniques et paracliniques ont été le mieux identifiés dans l'état actuel des connaissances. C'est pourquoi il constitue un exemple paradigmatique pour illustrer la démarche de personnalisation de la prise en charge dans le trouble bipolaire.

Nature de l'épisode index

Un épisode maniaque inaugural constitue un indice de choix en faveur d'un traitement par les sels de lithium et un argument en faveur de la typicité du trouble bipolaire

Caractéristiques cliniques de l'épisode

Les épisodes sont plus aigus avec fréquemment des manifestations psychotiques (idées délirantes et/ou hallucinations) congruentes ou non à l'humeur, surtout chez la femme [11].

Séquence évolutive

Plusieurs modes évolutifs sont décrits : dépression-manie-intervalle libre, manie-dépression intervalle libre (MDI), indifférenciée (sans cyclicité régulière), circulaire ou rémittente (sans intervalle libre). Les MDI et les formes indifférenciées seraient celles qui répondent le mieux à la lithiothérapie.

Qualité des intervalles libres

La persistance de manifestations sub-syndromiques peut justifier une réévaluation du traitement. Elles sont à distinguer des troubles neurocognitifs qui persistent au décours des épisodes.

Fréquence des cycles

Les cycles rapides peuvent apparaître au début de la maladie et s'estomper après plusieurs périodes. Ils peuvent être une complication évolutive du trouble bipolaire. Classiquement interprété comme un index de mauvaise réponse à la lithiothérapie, il s'avère que cette modalité évolutive est souvent multidéterminée et implique des mesures thérapeutiques spécifiques intégrant l'association de plusieurs thymorégulateurs et des prises en charge psychothérapeutiques et psychosociales

Personnalité et tempérament sous-jacents

La prise en compte de la personnalité, et plus particulièrement du tempérament de base, s'inscrit dans le bilan d'évaluation qui aura aussi pour finalité d'étudier le niveau de conscience du trouble ou *insight*.

Addictions

Il est largement admis que l'alcool et les autres toxiques favorisent les risques de rechute et récidive et de cycles rapides.

Autres co-morbidités psychiatriques

Certaines co-morbidités (anxieuses, hyperactivité avec déficit de l'attention, plus de comportements violents) sont fréquemment observées dans les formes à début précoce. La prise en charge d'un trouble anxieux peut être rendue difficile du fait de la restriction d'utilisation des antidépresseurs.

Suicidalité

Le risque de tentative de suicide et de suicide est majeur dans les troubles bipolaires. Il peut justifier des médicaments spécifiques telles que les sels de lithium qui ont fait la preuve formelle d'un effet antisuicide.

Antécédents familiaux

Il existe plus d'antécédents familiaux de troubles bipolaires chez les apparentés de premier degré dans les formes à début précoce.

État somatique

L'évaluation de l'état somatique conditionne le choix des thymorégulateurs. L'attention des prescripteurs est attirée sur trois points majeurs : les risques de syndrome métabolique, de troubles du rythme cardiaque et de complications hépatiques. Il existe également plus de co-morbidités somatiques dans les formes à début précoce : risque plus élevé de diabète, d'hypertension artérielle, de dysthyroïdies et d'épilepsies.

Histoire des traitements

Le retard diagnostique et à la prise en charge thérapeutique différées sont souvent constatés [11]. Cet élément est à prendre en compte et constitue, en cas de retard prolongé, souvent un indice prédictif de mauvaise réponse.

La prise en compte de ces caractéristiques cliniques et évolutives permet d'affiner le diagnostic de trouble bipolaire en tenant compte des dimensions qualitatives, quantitatives et évolutives de la symptomatologie. G. Sachs [19] proposait le calcul d'un index de bipolarité à partir de certains de ces critères regroupés en cinq catégories (les caractéristiques de l'épisode, l'âge de début, l'évolution, la réponse au traitement, les antécédents familiaux).

INTÉRÊT DES BIOMARQUEURS ET DE LA NEURO-IMAGERIE DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES À DÉBUT PRÉCOCE

Depuis ces trois dernières décennies, différents types de biomarqueurs ont été étudiés dans les troubles bipolaires, à la fois comme aide au diagnostic et index de prédiction de la réponse au traitement : test à la dexaméthasone, test à la TRH (*thyrotropin-releasing hormone*), dosage du DOPEG, du MHPG, du 5-HIAA, étude des flux transmembranaires, érythroplasmiques, étude de *binding* à la sérotonine... L'hétérogénéité du trouble rend difficile l'interprétation des résultats. Néanmoins des données intéressantes sont retrouvées dans des sous-groupes de population, dont les formes à début précoce.

Depuis une quinzaine d'années, plusieurs biomarqueurs génétiques [11] ont été associés au TBP. Le premier fut celui du polymorphisme de l'apolipoprotéine E ϵ_3/ϵ_4 , puis le variant court du polymorphisme

5-HTTLPR du promoteur du gène codant le transporteur de la sérotonine ainsi que le polymorphisme du gène codant le BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) ; plus récemment, certains variants du gène codant la COMT (catécholamine-O-méthyltransférase) et un variant sur la région 20p12 du promoteur du gène *SNAP-25* (codant une protéine présynaptique). Enfin, une étude sur le génome entier (*genomic wide association study*) retrouve des microdélétions et des microduplications dans certaines régions génomiques de patients souffrant d'un TBP.

Les marqueurs de l'inflammation sont sensiblement perturbés avec une élévation de la protéine C réactive (CRP), un abaissement du taux de BDNF et de l'interleukine 6 [11].

La polysomnographie met en évidence une fragmentation du rythme veille/sommeil avec une variabilité inter-nuit, un allongement de la latence d'endormissement, une diminution des fuseaux de sommeil (qui sont des marqueurs du sommeil profond stade 2) et une augmentation des mouvements oculaires rapides (en sommeil paradoxal). Certaines de ces anomalies, présentes dès l'enfance, seraient donc prodromiques [11].

En imagerie cérébrale, certaines anomalies retrouvées en imagerie par résonance magnétique (IRM) anatomique sont aspécifiques comme les hypersignaux dans la substance blanche sous-corticale. D'autres le sont davantage : comme la réduction du volume du complexe amygdalo-hippocampique ou du gyrus temporal supérieur gauche. En IRM fonctionnelle, une étude rapporte une réduction de l'index sulcal en préfrontal latéral droit et sur l'ensemble des deux hémisphères par rapport aux témoins [11].

Deux études d'électro-encéphalographie (EEG) ont retrouvé dans le TBP une asymétrie hémisphérique préfrontale gauche avec une hypo-activation droite (surtout chez les patients les plus jeunes) [11].

L'utilisation des biomarqueurs dans la démarche diagnostique n'est pas encore une pratique clinique de routine. Cependant, on est en droit de penser que, dans un proche avenir, ces indices paracliniques pourront être pris en compte afin d'affiner nos hypothèses diagnostiques et de rationaliser notre démarche thérapeutique.

RATIONALISER LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Plusieurs travaux dont ceux de F. Colom et al. [9] et plus récemment l'étude de R. Baldessarini et al. [2]

portant sur 928 patients bipolaires de type I ont montré que le premier épisode (ou épisode index) avait une valeur prédictive assez solide sur la polarité prédominante ultérieure.

La polarité de l'épisode index aurait peut-être également une valeur pronostique sur l'évolution du trouble bipolaire lui-même. L'étude de J.-M. Azorin et al. [1], réalisée auprès de 1 089 patients bipolaires de type I, montre que, si l'épisode index est dépressif, il y aura plus de rechutes, plus de cycles rapides, plus de tentatives de suicides, plus de co-morbidités anxieuses et de symptômes résiduels.

La plupart des patients bipolaires présentent une polarité prédominante. Au sens de F. Colom [9], elle est définie par la présence d'au moins deux tiers des épisodes sur une même polarité. Dès le premier épisode à début précoce (avec des antécédents familiaux), il est légitime d'instaurer un traitement de maintenance en fonction de l'index de bipolarité des agents psychopharmacologiques.

Grâce à leur revue de la littérature qui a inclus 16 études randomisées contrôlées sur au moins 24 semaines, D. Popovic et al. [17] ont calculé l'index

de bipolarité des stabilisateurs de l'humeur qui correspond au rapport de l'efficacité antimaniaque sur l'efficacité antidépressive (Figure 62-1).

Il apparaît que la rispéridone a l'efficacité antimaniaque la plus forte (index à 14), à l'opposé, la lamotrigine montre une efficacité antidépressive prophylactique nette (index à 0,40). La quétiapine et le lithium ont tous les deux un index proche de 1. Ils sont les deux seuls stabilisateurs à avoir prouvé leur efficacité curative et prophylactique sur les deux polarités, pouvant ainsi revendiquer l'appellation de thymorégulateur. Aucune étude sur le valproate, ni sur l'oxcarbazépine n'a pu être retenue dans cette revue pour des raisons méthodologiques.

Dans ce contexte, rationaliser la stratégie thérapeutique médicamenteuse implique de ne pas interpréter littéralement les recommandations, mais de les intégrer dans une démarche décisionnelle en fonction des caractéristiques du patient, dans l'esprit des recommandations formalisées d'experts [13]. Pour faire face à la complexité clinique des troubles bipolaires, G. Malhi et al. [15] proposent de recourir à un modèle « stratifié » qui permet de prendre en compte

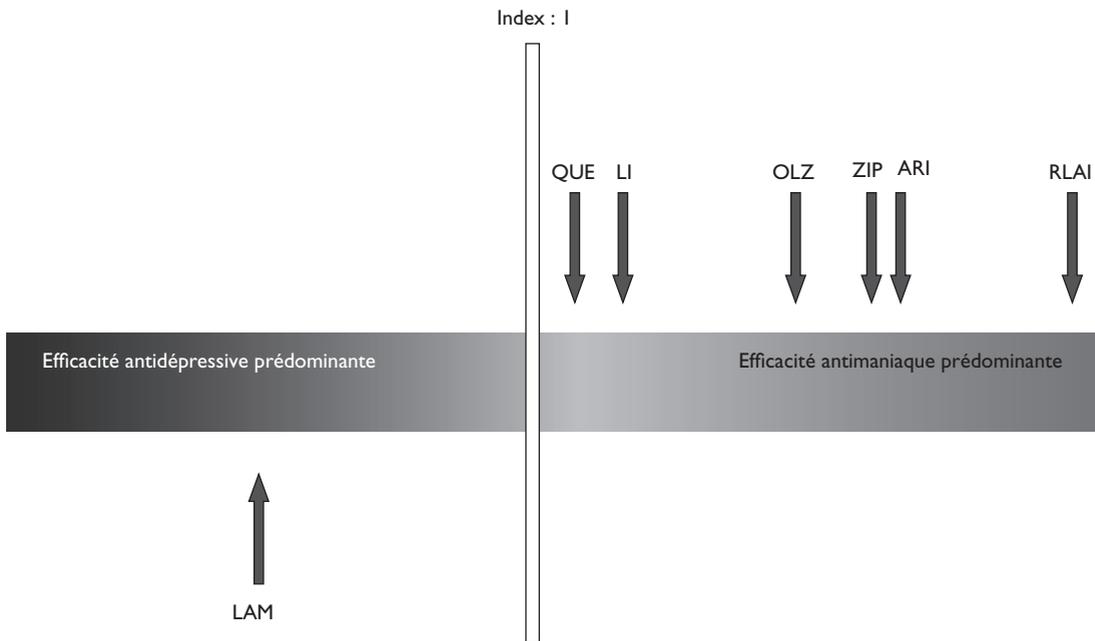


FIGURE 62-1. – Distribution logarithmique de l'index de bipolarité des médicaments utilisés dans le traitement de maintenance du trouble bipolaire [17]. LAM : lamotrigine ; QUE : quétiapine ; LI : lithium ; OLZ : olanzapine ; ZIP : ziprasidone ; ARI : aripiprazole ; RLAI : rispéridone injectable à action prolongée.

Document téléchargé depuis www.cairn.info - Université Paris-Descartes - Paris 5 - - 193.51.85.60 - 11/09/2016 11h29. © Lavoisier

le contexte (l'âge plus ou moins avancé, le sexe, la grossesse), les co-morbidités (notamment en termes de personnalité et de tempérament), les caractéristiques des épisodes (mixité) et évolutives du trouble (séquence, existence de cycles rapides).

À titre d'exemple, le prescripteur est en droit de s'interroger sur la justification des choix thérapeutiques : est-il rationnel de prescrire en première intention chez une jeune femme en âge de procréer un traitement anticonvulsivant comme le valproate qui multiplie le risque tératogène par 3 ? Ou encore, en cas d'antécédents familiaux de bonne réponse au lithium, pourquoi ne pas privilégier ce choix thérapeutique d'emblée ? En cas d'épisode dépressif précoce avec des antécédents familiaux de bipolarité de premier degré [1], pourquoi ne pas proposer d'emblée une mise sous lamotrigine à titre prophylactique en raison du risque évolutif sévère ? Enfin, en cas de co-morbidité alcoolique sur une polarité prédominante hypomaniaque avec cycles rapides, il est légitime de poser la question de l'indication des anticonvulsivants (comme le valproate) à visée prophylactique.

Outre le choix de la médication, la personnalisation de la posologie des traitements constitue aussi une étape incontournable. Si la réponse clinique reste le meilleur indicateur, des dosages permettront d'affiner la prescription. C'est le cas par exemple du dosage intra-érythrocytaire du lithium qui s'avère être un meilleur indicateur des concentrations neuronales que le dosage plasmatique. Il en est de même du dosage de la lamotrigine, du valproate et de la carbamazépine.

DÉVELOPPER UNE STRATÉGIE DE PRÉVENTION

Pour le patient

La prévention du trouble bipolaire implique également une prise en charge thérapeutique simultanée des co-morbidités somatiques et psychiatriques qui ont été identifiées lors de l'évaluation clinique. Les addictions (cannabis et alcool notamment) ont une incidence pronostique délétère si elles ne sont pas prises en considération.

Par ailleurs, dans une finalité d'optimisation du pronostic fonctionnel, les thérapies psychothérapeutiques et psychosociales seront à initier le plus précocement possible. Plusieurs études [18, 21] ont montré que la

psychoéducation et les thérapies cognitives et comportementales sont plus efficaces, sur un plan prophylactique, lorsqu'elles mises en place dès le début du trouble bipolaire

Pour les apparentés à très haut risque

Les apparentés à très haut risque sont définis par le fait que l'un de leurs parents du premier degré souffre d'un trouble bipolaire déclaré. Chez ces sujets, le but de cette démarche est la prévention de survenue du premier épisode.

Le modèle du *staging* (ou des stades évolutifs), aujourd'hui très utilisé en cardiologie ou en cancérologie, facilite cette approche. Introduit depuis quelques années en psychiatrie, ce modèle vise à identifier des sous-groupes de patients aux profils évolutifs distincts et d'adapter les stratégies thérapeutiques au stade de la maladie. Il permet d'identifier les sujets à très haut risque et de leur proposer des interventions préventives précoces.

M. Berk et al. [5] ont proposé une adaptation de ce modèle aux troubles bipolaires :

- le stade 0 rassemble les sujets à très haut risque, asymptomatiques ;
- le stade 1 regroupe les sujets présentant des prodromes ;
- le stade 2 concerne les patients ayant présenté un premier épisode bipolaire ;
- le stade 3 correspond aux patients souffrant d'un trouble bipolaire récurrent ;
- le stade 4 est attribué aux patients présentant des épisodes bipolaires résistants avec une mauvaise rémission symptomatique en période inter-critique.

A. Duffy et al. [10] ont décrit des prodromes (troubles anxieux, troubles de l'attention et de la concentration, dépression avec cyclothymie) chez les enfants et les adolescents qui développeront ultérieurement un trouble bipolaire.

Dans le but d'affiner la définition des stades pré-morbides, J. Scott et C. Henry (dans cet ouvrage) proposent de subdiviser le stade 1 (comme dans le modèle du *staging* appliqué à la schizophrénie). Le stade 1a correspond aux sujets présentant des prodromes aspécifiques comme des troubles anxieux. Le stade 1b concerne les sujets qui souffrent de prodromes spécifiques du trouble bipolaire : hypomanie brève, troubles du rythme veille/sommeil, instabilité de l'humeur, troubles de la concentration, cyclothymie avec

des antécédents de dépression, ou dépression avec des antécédents familiaux de bipolarité.

Chez les sujets à très haut risque de schizophrénie, des stratégies thérapeutiques ont été développées pour prévenir le passage du stade 0 au stade 2. Une revue de la littérature a montré que des sujets à très haut risque (sujets schizotypiques avec des antécédents familiaux de premier degré de schizophrénie) réduisaient de moitié le taux de passage du stade asymptomatique (0) au stade de la déclaration de la maladie (2), après l'instauration de thérapies cognitives et comportementales ou à des prescriptions d'acides gras oméga 3 [12].

Dans le champ des troubles bipolaires, une étude randomisée contrôlée récente n'a pas permis de démontrer la supériorité de l'association des acides gras oméga 3 (contre le placebo) à des stabilisateurs de l'humeur chez 45 patients souffrant d'un trouble bipolaire de type I (au moins au stade 2). Il reste à confirmer que le recours à ces stratégies thérapeutiques mises en place précocement limite le taux de passage au stade morbide.

M. Berk (dans une communication orale à la conférence de l'International Society of Bipolar Disorders, à Istanbul en mars 2012) propose aux sujets à très haut risque (stade 0 et 1) des mesures générales sous la forme d'une activité physique régulière, d'une abstinence de consommation de tabac et de cannabis et d'un régime alimentaire équilibré (à orientation végétarienne).

CONCLUSION

La personnalisation de la prise en charge thérapeutique est sans doute une des conséquences bénéfiques du mouvement de remédicalisation de la psychiatrie qui concerne notre spécialité depuis une vingtaine d'années. Dans le champ des troubles bipolaires, cette démarche est probablement appelée à se développer avec l'individualisation et l'utilisation future des biomarqueurs en pratique clinique (Figure 62-2).

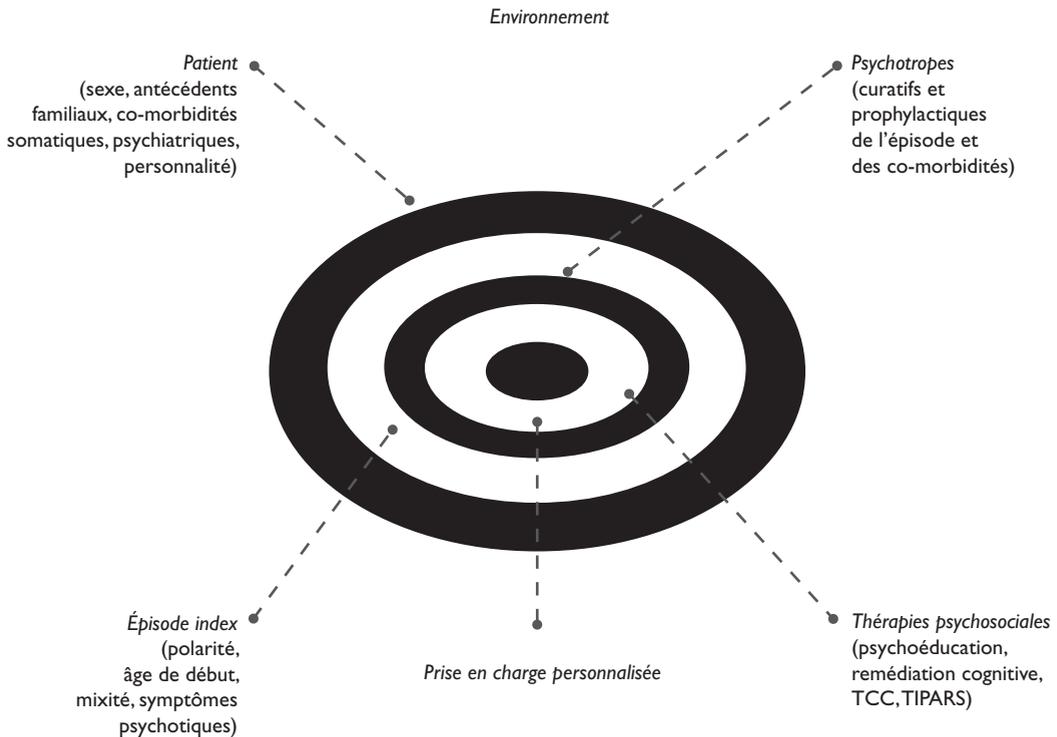


FIGURE 62-2. – Prise en charge personnalisée ou médecine ciblée appliquée aux troubles bipolaires. (M. Masson, communication orale, congrès de l'Encéphale 2013, Paris.)

Dès aujourd'hui, une démarche diagnostique affinée permet déjà de rationaliser nos stratégies thérapeutiques et d'optimiser le pronostic fonctionnel des patients bipolaires. Le développement et l'instauration des actions de prévention (programme de psychoéducation, d'hygiène de vie, voire des stratégies médicamenteuses non agressives) destinées à des sujets à très haut risque permettra-t-elle de diminuer l'incidence de la maladie ?

RÉFÉRENCES

1. AZORIN JM, KALADJIAN A, ADIDA M et al. Correlates of first-episode polarity in a French cohort of 1089 bipolar I disorder patients : role of temperaments triggering events. *J Affect Disord*, 2011, *129* : 39-46.
2. BALDESSARINI RJ, UNDURRAGA J, VAZQUEZ GH et al. Predominant recurrence polarity among 928 adult international bipolar I disorder patients. *Acta Psychiatr Scand*, 2012, *125* : 293-302.
3. BALDESSARINI RJ, TONDO L, HENNEN J. Treatment delays in bipolar disorders. *Am J Psychiatry*, 1999, *156* : 811-812.
4. BELLIVIER F, GOLMARD JL, HENRY C et al. Admixture analysis of age at onset in bipolar I affective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2001, *58* : 510-512.
5. BERK M, CONUS P, LUCAS N et al. Setting the stage : from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2007, *9* : 671-678.
6. CALABRESE JR, VIETA E, EL-MALLAKH R et al. Mood state at study entry as predictor of the polarity of relapse in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 2004, *56* : 957-963.
7. CELLIER D, BECQUEMONT L, BORDET R. La médecine personnalisée : comment passer du concept à l'intégration dans un plan de développement en vue d'une AMM. *Thérapie*, 2012, *67* : 339-348.
8. CHAPMAN PB, HAUSCHILD A, ROBERT C et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*, 2011, *364* : 2507-2516.
9. COLOM F, VIETA E, DABAN C et al. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2006, *93* : 13-17.
10. DUFFY A. The early natural history of bipolar disorder : what we have learned from longitudinal high-risk research. *Can J Psychiatry*, 2010, *55* : 477-485.
11. GEOFFROY PA, ETAIN B, LEBOYER M, BELLIVIER F. Une entité aux implications thérapeutiques majeures : le trouble bipolaire à début précoce. *Ann Méd Psychol*, 2012, *170* : 502-509.
12. LIU P, PARKER AG, HETRICK SE et al. An evidence map of interventions across premorbid, ultra-high risk and first episode phases of psychosis. *Schizophr Res*, 2010, *123* : 37-44.
13. LLORCA PM, COURTET P, MARTIN P et al. Recommandations formalisées d'experts (RFE). *Encéphale*, 2010, *36* : 79-85.
14. MALHI GS. Have the CANMAT bipolar guidelines transmogrified from do matter to can matter ? *Bipolar Disord*, 2013, *15* : 54-57.
15. MALHI GS, BARGH DM, CAHSMAN E et al. The clinical management of bipolar disorder complexity using a stratified model. *Bipolar Disord*, 2012, *14* (Suppl. 2) : 66-89.
16. MURPHY BL, STOLL AL, HARRIS PQ et al. Omega-3 fatty acid treatment, with or without cytidine, fails to show therapeutic properties in bipolar disorder : a double-blind, randomized add-on clinical trial. *J Clin Psychopharmacol*, 2012, *32* : 699-703.
17. POPOVIC D, REINARES M, GOIKOLEA JM et al. Polarity index of pharmacological agents used for maintenance treatment of bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2012, *22* : 339-346.
18. REINARES M, COLOM F, ROSA AR et al. The impact of staging bipolar disorder on treatment outcome of family psychoeducation. *J Affect Disord*, 2010, *123* : 81-86.
19. SACHS GS. Strategies for improving treatment of bipolar disorder : integration of measurement and management. *Acta Psychiatr Scand*, 2004, *422* : S7-S17.
20. SAMALIN L, GUILLAUME S, AUCLAIR C, LLORCA PM. Adherence to guidelines by French psychiatrists in their real world of clinical practice. *J Nerv Ment Dis*, 2011, *199* : 239-243.
21. SCOTT J, PAYKEL E, MORRIS R et al. Cognitive-behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorders : randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 2006, *188* : 313-320.

THÉRAPIES
ET PRISE EN CHARGE
PSYCHOSOCIALE

.....

MESURES PSYCHOÉDUCATIVES

.....

C. Gay

Il est aujourd'hui établi que le trouble bipolaire est déterminé par un ensemble de facteurs, à la fois psychologiques, génétiques et environnementaux. L'étude des données biographiques fait apparaître une fréquence élevée d'événements précoces de fragilisation : carence affective, séparation, sévices, agressions sexuelles. Les situations de stress comme les événements pénibles de vie, le surmenage, le manque de sommeil, les abus de substance, les perturbations des rythmes sociaux peuvent être assimilés à des détonateurs du trouble et le déclencher ou précipiter une rechute ou une récurrence chez un sujet qui présente une vulnérabilité génétique et psychologique. Ellicott et al. [23] rapportent que les patients qui ont été confrontés à un événement pénible de vie présentent un risque 4,5 fois plus élevé de faire une récurrence. Pour Johnson et Miller [45], la normalisation thymique sera 3 fois plus longue à obtenir chez des patients hospitalisés s'ils ont été confrontés à un événement pénible de vie. Les perturbations des relations familiales [54] et sociales [44] constituent aussi des facteurs de fragilisation.

Les thymorégulateurs ont considérablement amélioré le pronostic de ce trouble, en limitant le nombre de récurrences. Néanmoins, un pourcentage important de patients continuent à présenter des fluctuations thymiques du fait d'une mauvaise observance thérapeutique, de la persistance de facteurs déclenchants, précipitants ou d'entretien du trouble ou encore du fait de l'insuffisance d'efficacité des thymorégulateurs. Gitlin et al. [31] montrent que 37 p. 100 des patients bipolaires ont une récurrence la première année, 60 p. 100 la seconde et 73 p. 100 après 5 ans. La persistance de symptômes résiduels entre les épisodes est retrouvée dans un tiers des cas et confère à ce trouble cette dimension chronique [32].

D'autres mesures thérapeutiques ont été proposées afin d'optimiser les traitements pharmacologiques et d'agir en amont sur les éléments déclenchants ou

précipitants. Les mesures psychoéducatives, dont l'efficacité a longtemps été sous-évaluée, sont aujourd'hui les traitements psychologiques les mieux documentées et pour lesquels il existe un niveau de preuve élevé [8, 11, 67]. Ils figurent en première ligne dans la plupart des *guidelines* anglo-saxons [33, 85]. Les bénéfices de cette approche complémentaire se situent à différents niveaux : reconnaissance précoce des symptômes qui annoncent une récurrence, optimisation de l'observance, acceptation du trouble, amélioration de la qualité de vie, meilleure gestion de la vie sociale, professionnelle et affective, consolidation de l'alliance thérapeutique, contrôle des facteurs déclenchants et précipitants... Les études publiées rapportent une diminution du nombre de récurrences et de rechutes, une réduction de la durée d'hospitalisation, un meilleur équilibre de la vie familiale, une amélioration de l'observance et une amélioration de la qualité de vie. Les mesures psychoéducatives présentent des points communs avec d'autres approches psychothérapeutiques (thérapies cognitives et comportements, thérapies interpersonnelles et des rythmes sociaux, interventions familiales), tant en ce qui concerne les objectifs que le déroulement des séances. Les résultats de ces différentes approches sont comparables en termes d'efficacité.

DÉFINITION ET OBJECTIFS DES MESURES PSYCHOÉDUCATIVES

Éducation thérapeutique

Le terme d'éducation thérapeutique a longtemps été diversement interprété par les praticiens : faire du patient un expert de sa maladie, diffuser des informations élémentaires sur la maladie, faciliter une

réflexion sur la pathologie, transmettre des connaissances pratiques. Chaque définition aboutit à un objectif précis en recourant à une méthode plus ou moins spécifique.

Sous ce terme générique d'éducation du patient, trois types d'activité peuvent être regroupés (selon l'OMS) :

- l'éducation pour la santé du patient concerne la maladie, les comportements de santé et de mode de vie du patient, même ceux non concernés par la maladie, dans une logique de « culture sanitaire » ;

- l'éducation du patient à sa maladie concerne les comportements de santé et de maladie relatifs au traitement, à la prévention des complications et rechutes et autres comportements liés à l'existence d'une maladie, notamment l'impact de celle-ci sur des aspects non médicaux de la vie ;

- l'éducation thérapeutique du patient touche à la partie de l'éducation directement liée au traitement (curatif ou préventif) qui est le rôle traditionnellement exclusif du soignant.

Depuis 1998, l'OMS a émis des recommandations sur l'éducation du patient en précisant la définition : « L'éducation thérapeutique du patient est un processus continu, intégré aux soins et centré sur le patient. Elle comprend des activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage et d'accompagnement psychosocial qui concernent la maladie, le traitement prescrit et les établissements de soins ainsi que les comportements de santé et de maladie du patient. Elle vise à aider le patient et ses proches à comprendre la maladie et le traitement, à coopérer avec les soignants, à vivre le plus sainement possible et à maintenir ou améliorer la qualité de sa vie. L'éducation devrait rendre le patient capable d'acquiescer et de maintenir les ressources nécessaires pour gérer de façon optimale sa vie avec la maladie. »

Son application dans différentes pathologies médicales chroniques comme le diabète, la maladie asthmatique, l'hypertension artérielle a prouvé son efficacité, en réduisant la fréquence et l'intensité des crises et en améliorant la qualité de vie du sujet [7] et de sa famille [42].

Depuis ces vingt dernières années, cette approche s'est considérablement développée du fait de l'implication de professionnels de santé, parfois soutenus par l'industrie pharmaceutique. En France, la loi HPST (hôpital, patients, santé, territoires) intègre l'éducation thérapeutique du patient en 2009 dans le Code de santé publique. La participation de l'industrie pharmaceutique dans l'élaboration de ces programmes est limitée : « Les programmes ne peuvent

être ni élaborés ni mis en œuvre par des entreprises se livrant à l'exploitation d'un médicament. » Cette loi prévoit que les coordonnateurs justifient d'une formation théorique d'au moins quarante heures ou d'une expérience depuis plus de 2 ans.

Psychoéducation

Le terme de psychoéducation a été utilisé en 1980 par Anderson, Hogarty et Reiss [2]. D'abord utilisée dans la schizophrénie, la psychoéducation avait pour objet de mieux contrôler les situations de stress par les membres de la famille du fait d'une meilleure communication et d'élaborer des stratégies visant à résoudre les problèmes. Depuis ces vingt dernières années, l'indication s'est étendue à d'autres troubles psychiatriques dont les troubles de l'humeur.

Elle peut se définir comme l'éducation ou la formation théorique et pratique axée sur les connaissances et la compréhension du trouble et de ses différents traitements. Cette approche a pour principale finalité de favoriser une réinsertion optimale du sujet. Au-delà des objectifs communs avec l'éducation thérapeutique, la psychoéducation prend en compte les causes et les conséquences de la maladie, le contrôle des facteurs déclenchants et les principaux aspects psychopathologiques du trouble, la qualité de la relation médecin-patient. La psychoéducation s'adresse au patient, à leur famille, à leurs proches et à leurs soignants [2]. Elle devrait permettre aux patients de faire face plus efficacement à son avenir [78]. Il reste à préciser les limites des définitions de la psychoéducation car ce terme est utilisé de manière trop systématique dès qu'une information sur la maladie ou le traitement est transmise.

Objectifs

Plusieurs objectifs généraux peuvent être identifiés. Ils correspondent aux attentes des patients exposés à une maladie hautement récidivante, résistante, invalidante et diagnostiquée trop tardivement. Les données actuelles de la littérature font apparaître que la psychoéducation permet d'accéder à quatre principaux objectifs étroitement interdépendants :

- optimisation du traitement médicamenteux par une meilleure observance ;
- prévention des récidives et diminution du nombre et de la durée des hospitalisations ;
- amélioration de la qualité de vie du sujet, dans toutes ses dimensions (personnelle, familiale, professionnelle, relationnelle) ;

- consolidation de l'alliance thérapeutique.

Ces objectifs ne peuvent être atteints que si certaines étapes (ou objectifs intermédiaires) ont été franchies tels le contrôle de certains déterminants, le respect des règles d'hygiène de vie ou l'identification précoce des symptômes qui annoncent une récurrence.

Une liste non exhaustive peut être proposée dans le but de construire un programme psychoéducatif dont le nombre de séances sera fonction du nombre fixé d'objectifs intermédiaires :

- favoriser l'acceptation du trouble et lutter contre la stigmatisation de la notion de maladie mentale s'y rattachant par l'information et le soutien du patient et de son entourage. L'ignorance contribue à entretenir intolérance, peur, discrimination, rejet, honte, culpabilité. Une information générale sur le trouble bipolaire, ses causes, son diagnostic et ses traitements est proposée ;

- améliorer la qualité de l'observance thérapeutique. Principale cause de résistance, la mauvaise observance du traitement est favorisée par le manque d'information sur la maladie et les traitements, le tempérament et les troubles de la personnalité, les états sub-syndromiques persistants, les effets indésirables, la mauvaise conscience du trouble ;

- Prévenir les abus de substances. Il est clairement établi que la consommation de substances favorise le risque de récurrences, d'accélération des cycles, de perturbations des rythmes sociaux et constitue un facteur de résistance au traitement ;

- faciliter l'identification des symptômes annonciateurs d'une récurrence. Le réajustement du traitement et le renforcement de règles d'hygiène de vie dès les premières manifestations sont souvent suffisants pour contrôler les variations thymiques. Le suivi de son état thymique peut être facilité par le recours à un agenda d'humeur, des échelles analogiques et la participation de l'entourage sans pour autant lui attribuer une fonction de soignant ;

- permettre de contrôler les situations de stress et aider à respecter les règles d'hygiène de vie. Les situations de surmenage, les carences de sommeil, les cassures des rythmes sociaux, la répétition de stimuli exposent les patients à un risque majeur de récurrences. La tenue régulière d'un agenda de sommeil et d'un diagramme de l'humeur, le respect de rythmes réguliers de vie, la gestion de situations stressantes contribuent à stabiliser l'humeur ;

- améliorer les relations interpersonnelles et le fonctionnement social dans les périodes intercritiques (symptômes mineurs sub-syndromiques et symptômes résiduels) ;

- réduire le risque suicidaire. L'identification des situations favorisant le risque de passage à l'acte et la reconnaissance des signaux d'alarme sont des points clefs de cet objectif qui peuvent être débattus lors de l'approche descriptive du trouble, de ses récurrences et lors de la séance consacrée aux complications.

Ces objectifs dépassent largement le cadre de l'éducation thérapeutique et constituent une approche spécifique du trouble bipolaire, faisant référence non seulement aux déterminants, mais aussi aux conséquences et aux pathologies associées qui constituent souvent des facteurs de chronicité et de résistance au traitement.

Différentes approches de mesures psychoéducatives ont été proposées ces dernières années. Néanmoins, si les objectifs et les modalités des programmes proposés sont en partie superposables et nettement influencés par les thérapies cognitivo-comportementales, le nombre de participants (approche individuelle ou en groupe), le nombre de séances, le type de population sélectionnée de patients, la participation ou non de l'entourage apportent une spécificité à ces différentes approches. Des sessions courtes et individuelles sont centrées sur un but précis : l'observance médicamenteuse par exemple [22] et des programmes plus longs ont des objectifs plus généraux [11-13, 16] : réduction du nombre de récurrences, du nombre et de la durée des hospitalisations, amélioration de la qualité de vie.

La psychoéducation recouvre ainsi trois domaines d'action :

- la dimension pédagogique : partager avec pédagogie, de façon claire, structurée et objective les connaissances sur la maladie et en discuter ;

- la dimension psychologique : soutenir le patient, l'amener à accepter son traitement, lui donner l'espoir d'une amélioration, associer les proches... ;

- la dimension comportementale : mettre l'accent sur la régularité des rythmes sociaux (rythme veille-sommeil, horaires de travail de repas...).

PROGRAMMES PSYCHOÉDUCATIFS

Plusieurs types de thérapies psychosociales peuvent être distingués. Ils ont en commun une efficacité comparable, démontrée par des études contrôlées :

- la psychoéducation en groupe ;
- la thérapie cognitivo-comportementale, qui s'appuie sur l'utilisation de techniques cognitives classiques (analyse des erreurs cognitives dans le

traitement de l'information ou analyse des conséquences de conduites à risque) ;

- la thérapie interpersonnelle et des rythmes sociaux, pour aider les patients à réguler leurs routines quotidiennes, à diminuer les problèmes interpersonnels et à mieux comprendre leur traitement ;

- les interventions familiales, qui accompagnent les familles afin de les aider à mieux appréhender la gestion au quotidien d'un proche malade.

Psychoéducation en groupe

Plusieurs types de programmes psychoéducatifs sont utilisés en France. Une approche individuelle peut être envisagée en utilisant l'un de ces programmes dans des cas particuliers (patients ne pouvant intégrer un groupe en raison de son état psychologique, d'obligations professionnelles, de troubles graves de la personnalité, de cycles rapides...).

Le programme de F. Colom et E. Vieta reste la référence dans ce domaine. Il est facilement accessible du fait de sa traduction en français [12]. Il se déroule en 21 séances qui abordent principalement les aspects théoriques du trouble bipolaire (symptomatologie, étiologie, traitements), les cas particuliers (grossesse, abus de substance), l'identification précoce des symptômes, la conduite à tenir à adopter, les techniques de gestion du stress et les stratégies de résolution de problèmes. L'approche de ces auteurs est partiellement comparable à celle de Mark Bauer et de Linda McBride.

Le programme FondaMental [26] se déroule en 12 séances et est construit de la même manière que celui de F. Colom et E. Vieta. Une première séance est consacrée à la présentation de la psychoéducation. Les autres séances abordent successivement la manie et l'hypomanie, les dépressions, la vulnérabilité aux troubles bipolaires, la détection précoce des nouveaux épisodes, la normothymie, les co-morbidités, les traitements pharmacologiques, les conséquences de l'arrêt du traitement, les aides psychologiques, l'annonce du trouble. La dernière séance est consacrée à la synthèse de la session.

Le programme de Garches, développé en 2004 [30], s'inspire à la fois de celui de Bauer et McBride et des publications de Colom et al. en 2003. Chaque session comprend 15 séances, ce qui est compatible avec la constitution de deux groupes durant l'année. La première partie est théorique. Après une première séance de présentation au cours de laquelle les règles du fonctionnement du groupe sont précisées, 9 séances sont

consacrées aux aspects théoriques et 5 à des aspects pratiques (identification précoce des symptômes, identification des facteurs déclenchants et initiation à la gestion du stress, initiation aux techniques de relaxation et de *mindfulness*, conseils concernant les rythmes de vie, la communication avec l'entourage). La séance de synthèse permet de revenir sur les dix conseils thérapeutiques et dix principes de bien-être [29]. Il est conseillé aux patients qui ont participé au groupe de poursuivre cette approche psychosociale en s'engageant dans des thérapies cognitivo-comportementales ou de type pleine conscience (*mindfulness*, *mindfulness based cognitive therapy* [MBTC] ou *mindfulness based stress reduction* [MBSR]). Une piqûre de rappel serait à prévoir une fois par an sous la forme d'une séance au cours de laquelle les points essentiels de la prise en charge sont repris avec le groupe et réactualisés.

Le manuel d'exercice de Monica Ramirez Basco [4] représente aujourd'hui un complément appréciable des programmes proposés. Il constitue à la fois une synthèse des informations diffusées et un tremplin pour l'engagement du patient dans d'autres types de prise en charge psychosociale. Il se présente sous la forme d'un guide pratique, dont l'approche est principalement cognitivo-comportementale. Il s'adresse au patient seul, à ses proches, à un groupe ou au binôme patient-médecin. Un autre ouvrage anglo-saxon très didactique, rédigé par D. Miklowitz [50], aborde tous les aspects du trouble avec des conseils pratiques.

Autres programmes psychothérapeutiques et psychosociaux intégrant des mesures psychoéducatives

Thérapies cognitivo-comportementales (TCC)

Plusieurs études contrôlées [40, 47, 48, 86] soulignent l'intérêt de cette approche en association à la chimiothérapie. Les plus anciennes font apparaître une amélioration de l'observance [10]. Elles peuvent permettre de stabiliser des états dysphoriques qui persistent après rémission [42]. M. Basco et A. Rush [5] intègrent des mesures psychoéducatives aux techniques cognitivo-comportementales classiques. Post et al. [65] proposent un diagramme permettant de reconnaître des facteurs de stress à l'origine des récurrences. Le contrôle de situations stressantes permet de réduire le risque de récurrence [35]. L'étude de Lam et al. [48] rapporte une amélioration significative dans

le groupe bénéficiant de la double prise en charge : diminution du nombre et de la durée des récidives, du nombre et de la durée des hospitalisations, et amélioration du fonctionnement social. Les objectifs sont à peu près identiques à ceux des mesures psychoéducatives : amélioration de l'observance, détection précoce des symptômes, contrôle des situations stressantes, prise en charge des comorbidités et des dépressions bipolaires. Une partie importante du programme de thérapie cognitivo-comportementale est consacrée à l'éducation thérapeutique.

Cette approche est intéressante car elle tient compte du modèle biopsychosocial et s'adapte aux particularités personnelles et environnementales des patients qui présentent un trouble bipolaire.

Plusieurs programmes de TCC sont proposés et l'ouvrage de Christine Mirabel-Sarron et Isabelle Leygnac-Solignac en propose une synthèse [56].

M. Basco et A. Rush sont les premiers à avoir proposé un programme structuré dans les troubles bipolaires, qui comprend une vingtaine de séances réparties en quatre parties. La première traite des aspects théoriques, la seconde est consacrée à l'apprentissage de techniques comportementales et cognitives, la troisième à la gestion de problèmes psychosociaux et la quatrième permet de consolider les acquis. Ce programme a été ultérieurement remanié en proposant des stratégies de prévention des rechutes et en adaptant un programme pour les enfants et adolescents.

Le programme d'objectifs personnels élaboré par M. Bauer et L. McBride repose sur quatre constatations chez les patients bipolaires : la mauvaise qualité de vie, le défaut d'observance du traitement médicamenteux, les répercussions socioprofessionnelles et la limitation de réalisation d'objectifs importants. Deux phases distinctes ont été développées. La première est constituée de cinq sessions hebdomadaires informatives sur la maladie bipolaire, ses causes et ses traitements, sur les différents aspects des dépressions et des états d'excitation maniaque. La seconde phase est centrée sur l'identification d'objectifs personnels. Le principe est de reconnaître les obstacles et de les dépasser à partir d'une approche cognitive et interpersonnelle adaptée au groupe.

Le programme de D. Lam est construit d'une façon similaire aux précédents, mais une partie plus importante est consacrée à la dimension cognitivo-comportementale proprement dite. Une première partie spécifiquement éducative aborde d'une manière générale le trouble bipolaire et ses traitements, la construction d'une alliance, les cognitions, la structuration des entretiens, la construction d'une *life-chart*... La

seconde partie est consacrée aux auto-enregistrements de l'humeur, à l'identification de ses fluctuations, à l'apprentissage de la relaxation, à la reformulation de schémas cognitifs. La dernière partie, dite phase de consolidation, permet de vérifier l'acquisition des techniques proposées, d'insister sur la régularité des styles de vie, l'identification des stigmates et de leur conséquences et les éléments qui précèdent les récidives.

Le programme de Newman est proche de celui de Lam mais n'est pas structuré. Il se déroule sur un an à raison d'une séance hebdomadaire et l'approche psychothérapique est individualisée.

Thérapies interpersonnelles et d'aménagement des rythmes sociaux (TIPARS) (ou interpersonal social rhythms therapy [IPSRT])

Inspirée des travaux de Klerman, cette approche développée par E. Frank et al. [28] repose sur une régulation des rythmes sociaux, permettant ainsi de limiter les risques de perturbation des rythmes biologiques. E. Frank et al. [28], dans une étude randomisée portant sur 82 patients bipolaires, montrent une diminution très significative du nombre de récidives chez les patients ayant bénéficié de cette approche portant sur les rythmes sociaux (moins de 20 p. 100 contre plus de 40 p. 100 dans le groupe contrôle). Depuis, cette approche s'est considérablement développée. Elle associe une approche comportementale visant à augmenter la régularité des routines quotidiennes et une psychothérapie interpersonnelle adaptée aux patients atteints d'un trouble bipolaire [76, 77].

La publication d'un manuel [27] a contribué au développement de cette approche dont l'efficacité est comparable aux autres approches psychosociales. Elle permet d'augmenter la durée des intervalles libres, de réduire le temps de rétablissement après un épisode dépressif et d'optimiser le fonctionnement professionnel et social [55].

Cette approche thérapeutique a été élaborée à partir de plusieurs constats : le modèle d'instabilité du trouble bipolaire, l'impact des stimuli environnementaux et sociaux sur les rythmes circadiens et les apports de thérapies interpersonnelles dans la prise en charge des troubles unipolaires. Elle intègre les mesures psychoéducatives, comportementales et des bases des thérapies interpersonnelles. L'objectif final est de réduire l'intensité des symptômes, de prévenir les récidives et d'améliorer le fonctionnement global.

Mesures psychoéducatives centrées sur la famille

Il est clairement établi que l'entourage familial peut tirer des profits de la diffusion d'une information. R. Fitzgerald [25] recourait à la thérapie familiale dès 1972 et constatait une amélioration de l'observance. Cette approche a été principalement développée par D. Miklowitz. Selon cet auteur, le dysfonctionnement familial peut constituer un facteur de rechute. Un niveau élevé d'expression émotionnelle [41] est corrélié à un risque de récurrence. Néanmoins les comportements des proches sont difficiles à contrôler en termes d'acceptation, reproches, critiques, conflits. Dans une étude récente, L. Eisner et al. [21] montraient que, malgré une information des proches, ceux-ci maintenaient des attitudes similaires qui exposaient les patients à des risques de récurrence. Il en est de même lorsqu'il existait des conflits et des difficultés de communication. D. Miklowitz et al. [54] observaient chez des patients confrontés à un niveau élevé d'expression émotionnelle et des expériences négatives de vie affective un risque de rechute de 94 p. 100 par rapport au groupe contrôle dont le risque était évalué à 17 p. 100. Il n'existait pas dans cette étude de corrélation avec la qualité de l'observance. D. Miklowitz et M. Goldstein rapportaient un taux de 70 p. 100 de rechute chez les sujets traités uniquement par les sels de lithium contre 13 p. 100 chez ceux qui bénéficiaient en plus d'une thérapie comportementale. Cette approche intègre en fait des techniques psychoéducatives et cognitivo-comportementales (résolution de problème, entraînement à une meilleure communication...) et s'adressait aux différents membres de la famille.

L'étude la plus convaincante est celle de D. Miklowitz et al. [52] qui permettait de retrouver des résultats comparables à celles de Colom et al. [13] et de D. Lam [48]. Portant sur une population de 101 patients, suivis pendant 2 ans et bénéficiant de 21 séances de mesures psychoéducatives et d'une approche comportementaliste, les auteurs observaient une diminution de nombre de rechutes (35 p. 100 contre 54 p. 100) avec un allongement des intervalles libres et une meilleure observance chez les patients bénéficiant de cette approche par rapport à ceux du groupe contrôle. Les résultats positifs concernaient particulièrement les épisodes dépressifs. L'explication fournie par les auteurs serait que la manie est un phénomène principalement déterminé par des facteurs biologiques avec des rechutes le plus souvent attribuées à une mauvaise adhésion au traitement, une réduction du temps de sommeil, des cassures

des rythmes sociaux et circadiens et une situation de surmenage. En revanche, le soutien social et familial semblait mieux protéger contre la survenue d'épisodes dépressifs bipolaires et unipolaires, son effet protecteur sur les récurrences maniaques étant moins clair [46].

L'approche centrée sur la famille (*family focused treatment* [FFT]), bien codifiée [51], a pour objectifs principaux d'aider le patient et l'entourage à reconnaître la réalité du trouble, accepter la notion de vulnérabilité et le traitement thymorégulateur, distinguer ce qui revient au trouble et à la personnalité, identifier les situations de stress, les éviter, les contrôler, rétablir une bonne communication.

Ce programme se déroule en trois phases. La première est initiée dès la période aiguë du trouble et consiste à développer une alliance, évaluer le mode de fonctionnement familial et les ressources de chacun. Lors de la stabilisation de l'état thymique, un module de psychoéducation (7 séances consacrées aux troubles bipolaires) est proposé auquel s'ajoute un module centré sur la communication (5 séances). Durant la phase de consolidation, 9 séances sont consacrées à la communication et à la résolution de problème...

De nombreuses publications confirment l'impact positif de la formation des aidants sur l'évolution de la maladie [49, 67-69, 73]. L'amélioration de l'observance du traitement et la réduction du nombre de récurrences et un allongement de l'intervalle libre sont les constats les plus fréquents.

DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

L'efficacité de cette approche thérapeutique a pu être évaluée en fonction de différents paramètres : prévention des rechutes et récurrences, réduction du risque suicidaire, amélioration de l'observance, reconnaissance précoce des symptômes qui annoncent une rechute ou une récurrence, amélioration de la qualité de vie et du fonctionnement global, normalisation des relations familiales...

Il n'a pas été relevé de différences majeures d'efficacité avec les autres mesures psychothérapeutiques structurées telles que l'IPSRT, la TCC ou la FFT, qui reposent en fait sur des principes superposables (information sur la maladie et les traitements, identification des symptômes et signes des récurrences, identification des situations de fragilisation, plan d'action en cas de crise...). Néanmoins, l'IPSRT, la TCC et la FFT

auraient une efficacité supérieure sur les récurrences dépressives.

Observance

Les études contrôlées les plus anciennes portaient essentiellement sur la qualité de l'observance. S. Cochran [10] a évalué l'influence de 6 séances de mesures psychoéducatives inspirées des techniques cognitivo-comportementales. Les patients qui bénéficiaient de cette approche étaient plus compliants à 6 mois et moins souvent hospitalisés que ceux du groupe contrôle qui faisait l'objet d'une prise en charge classique. E. Van Gent et al. [80] relevaient des résultats comparables concernant l'observance, mais ne constataient pas de différences sur le nombre et la durée des hospitalisations. M. Peet et N. Harvey [62], en recourant à un support vidéo, rapportaient des résultats positifs en ce qui concerne l'acceptation du traitement dans le groupe de 30 patients bipolaires qui bénéficiaient d'une information sur le lithium par vidéo et support écrit. S. Parikh et al. [61], en revanche, ne relevaient pas de différence entre les deux groupes. Plus récemment, l'équipe d'E. Vieta [14, 82] montrait que les taux de lithiémie étaient plus stables chez les patients ayant bénéficié de cette approche. Ultérieurement, plusieurs équipes ont relevé l'impact positif de la psychoéducation sur la qualité de l'observance [20, 24]. La dernière étude publiée [22] confirme cette donnée.

Des résultats contradictoires avaient été rapportés antérieurement. E. Van Gent et F. Zwart [81], évaluant l'intérêt de cette approche vis-à-vis du conjoint, avaient observé une meilleure compréhension du trouble, mais pas d'amélioration de l'observance. F. Colom et al. [15] avaient conclu dans des études préliminaires que la psychoéducation n'aurait pas d'influence sur l'observance. En revanche, les auteurs précisaient que cette observation n'est plus vraie après exclusion de l'étude des sujets avec un trouble de la personnalité.

J. Clarkin et al. [9] rapportent une amélioration du fonctionnement social et de l'observance lorsqu'il existe une prise en charge simultanée du patient et de son conjoint.

Nombre et durée d'hospitalisations, nombre de récurrences

A. Perry et al. [63] ont rapporté une diminution du nombre d'hospitalisations chez des patients entraînés

à reconnaître les prodromes des récurrences maniaques et dépressives. À un an, le taux de récurrence maniaque était de 20 p. 100 dans le groupe (34 patients) ayant bénéficié de l'éducation thérapeutique contre près de 50 p. 100 dans le groupe contrôle (35 patients). La première récurrence d'épisode maniaque avait eu lieu en moyenne à 65 semaines pour les sujets « psychoéduqués » et à 17 semaines en moyenne dans le groupe contrôle.

En revanche, les auteurs ne relevaient pas d'incidence sur le nombre et le délai des récurrences dépressives. Ils expliquent cette différence par le repérage plus difficile des premiers symptômes dépressifs et la moins bonne accessibilité des dépressions bipolaires aux traitements pharmacologiques.

D'autres études évaluent l'impact de la psychoéducation sur les récurrences.

L'étude princeps est celle de F. Colom et al. [13] qui est le premier essai randomisé portant sur 120 patients bipolaires I et II soumis à 21 sessions psychoéducatives ou 21 réunions non structurées de groupe, avec un suivi sur une période de 2 ans. Les mesures psychoéducatives étaient centrées sur trois thèmes principaux : reconnaissance précoce des symptômes qui annoncent un nouvel épisode, amélioration de l'observance et régulation de son mode de vie. Le groupe qui bénéficiait de mesures psychoéducatives présentait une réduction significative du nombre global de récurrences et rechutes et une augmentation de la durée des rémissions. Le nombre et la durée des hospitalisations étaient également inférieurs à celui des sujets contrôles, résultats différents de ceux d'A. Perry et al. [63]. Ils sont ultérieurement confirmés par R. D'Souza et al. [20].

Plus récemment il a été démontré que cet effet bénéfique se maintenait dans le temps [16, 17].

Qualité de vie

Les études évaluant la qualité de vie et la réduction des coûts de santé sont plus limitées en nombre, mais concluent à des résultats positifs [58, 71].

DISCUSSION

L'approche psychoéducative constitue un des sous-basements de la prise en charge du trouble bipolaire. Elle ne peut néanmoins se substituer au traitement médicamenteux, mais est son complément indissociable qui permet d'optimiser l'observance, principale

cause des rechutes et récidives. Les programmes de psychoéducation disponibles aujourd'hui sont relativement homogènes et s'inspirent des approches cognitivo-comportementales. Ils reposent avant tout sur la diffusion d'une information générale sur la maladie, ses causes, ses modes d'expression et d'évolution, ses complications et ses traitements en précisant les risques d'une interruption de traitement et en expliquant la signification des effets indésirables. Ce premier objectif étant atteint, il est possible ensuite de se fixer d'autres objectifs qui conditionnent l'évolution du trouble : reconnaissance précoce des symptômes qui annoncent une rechute ou une récidive, identification des situations qui peuvent déclencher ou précipiter un nouvel épisode, respect des règles d'hygiène de vie, organisation de sa vie au quotidien, amélioration des relations familiales, sociales et professionnelles, réalisation d'objectifs personnels. Cette approche thérapeutique, indépendamment des objectifs cités, va permettre une meilleure acceptation du trouble, condition préalable à l'adhésion au traitement, et faciliter l'alliance thérapeutique, autre élément indispensable au suivi et première étape du partenariat entre le patient et le soignant.

Le nombre de séances est variable et dépend du nombre et du type d'objectifs. Il est limité à 5 ou 6 lorsqu'un seul thème a été préalablement défini, tel par exemple l'identification des symptômes qui annoncent une rechute ou l'amélioration de l'observance. Il peut s'étendre à plus de 20 lorsqu'il s'agit d'une prise en charge globale avec plusieurs objectifs.

Ces mesures s'adressent préférentiellement à des patients normothymiques. Néanmoins, elles peuvent être initiées en fin d'hospitalisation au décours d'un épisode d'excitation ou de dépression.

En théorie, tous les patients devraient être accessibles à ce type de mesures, comme peuvent l'être tous les diabétiques, asthmatiques, hypertendus... En pratique, cette approche thérapeutique sera plus particulièrement réservée aux formes résistantes, lorsqu'il existe la persistance de fluctuation d'humeur et d'état sub-syndromiques entre les épisodes et en cas de co-morbidité. Mais il apparaît logique de proposer cette approche aux patients qui présentent un premier accès, compte tenu de l'enjeu important et de la nécessité de mettre tout en œuvre dès le premier épisode afin d'enrayer le processus évolutif : plus la prise en charge est tardive, plus il y a de risques de récidives et de complications, de résistance thérapeutique et de désocialisation et une moins bonne réponse à la psychoéducation.

Il pourra être préféré une prise individuelle plutôt qu'en groupe en fonction des caractéristiques de la personnalité du sujet et des caractéristiques évolutives du trouble (par exemple des cycles rapides).

La constitution du groupe repose aussi sur certaines règles. Une consultation préalable est nécessaire afin de préciser les objectifs et de constituer un groupe homogène en excluant des personnalités trop psychorigides ou antisociales qui pourraient exercer une action négative sur la dynamique du groupe.

Le programme étendu permet de faciliter :

- la participation du groupe avec un meilleur apprentissage, une meilleure dynamique de groupe, une meilleure acceptation du trouble et une optimisation du suivi ;

- la cohésion du groupe sur laquelle repose la mise en confiance, le soutien, la compréhension, l'empathie ;

- le modelage qui facilite la reconnaissance des erreurs de fonctionnement chez l'autre et l'acquisition des conduites adaptées et positives ;

- la mise sur de bons rails. Durant ces sessions, les risques de récidives sont limités du fait du soutien et d'une surveillance étroite de la part du groupe et des intervenants qui peuvent proposer des mesures d'urgence.

Ces mesures sont délivrées par un personnel entraîné aux thérapies de groupe (psychiatres, psychologues, infirmiers). Elles constituent un acte thérapeutique.

Les premières études contrôlées, dont les résultats apparaissent peu concluants, portaient sur des populations restreintes, hétérogènes, incluant des patients ayant des troubles de la personnalité et en ayant recours à des programmes mal structurés et sur des périodes limitées. Les études publiées récemment font état d'une manière consensuelle d'une réduction du nombre de récidives et d'hospitalisations et d'une amélioration de la qualité de vie. L'élément commun à ces dernières études était un nombre plus important de séances et une approche plus globale, qui prenait en compte les différents déterminants et incluait différentes techniques psychothérapeutiques structurées.

L'entourage proche est aussi concerné par ce type d'approche. Il peut être inclus au groupe ou être dissocié. Il peut être constitué par les conjoints, parents, enfants ou amis. En ce qui concerne les jeunes enfants de patients bipolaires, la prise en charge est spécifique et ne peut s'envisager que dans des structures spécialisées. Aucune étude n'a été publiée à ce jour sur les modalités spécifiques de prise en charge de cette population.

Il existe de nombreuses similitudes entre les programmes de psychoéducation, de TCC, de FFT et de TIPARS. Ces différentes approches permettent l'acquisition et le maintien de compétences d'adaptation et favorisent les mesures d'autosoins avec une amélioration de l'observance, une régularité des rythmes de vie, une identification précoce des symptômes et l'élaboration d'un plan d'action.

D'autres constats peuvent être faits à travers les données de la littérature :

- une supériorité d'action est constatée après la mise en place précoce [51] ;
- les TCC, FFT et IPSRT ont une efficacité supérieure sur les récurrences dépressives [51] ;
- les programmes longs paraissent avoir une efficacité supérieure [13, 16, 17] ;
- la psychoéducation permet aussi d'avoir un regard différent sur le trouble et de maintenir un espoir ;
- l'interactivité constitue un incontournable de la psychoéducation ;
- des séances de rappel sont nécessaires dans une finalité de consolidation ;
- la psychoéducation peut aussi s'appliquer en individuel ou en famille ;
- des groupes de support peuvent se constituer en fin de session ;
- une prise en charge psychothérapeutique d'une autre nature peut être initiée à la fin de la session.

La Haute Autorité de santé (HAS) a établi récemment des recommandations pour la construction d'un programme structuré d'éducation thérapeutique. Parmi ces recommandations, l'accent est mis sur la participation des usagers, la nécessité d'une méthode explicite et transparente, l'enrichissement par des retours d'expérience des patients et de leurs proches, l'implication éventuelle d'autres disciplines. Les objectifs doivent être préalablement définis, il en est de même de la population de patients à qui s'adressent de tels programmes. La nécessité d'une évaluation constitue pour la HAS l'un des éléments essentiels qui précède la diffusion du programme. Une liste de 20 questions est proposée afin de faciliter l'élaboration d'un programme de psychoéducation. La réalisation d'un document écrit mis à la disposition du patient est l'une des conditions essentielles.

RÉFÉRENCES

1. ATTAR-LÉVY D, GAY C. Rôle des associations de patients bipolaires. *Encéphale*, 1997, 23 (n° spéc. 1) : 42-48.
2. AUBRY JM, WEBER B. Psychoéducation. In : F Ferrero, JM Aubry. Traitements psychologiques des troubles bipolaires. Issy-les-Moulineaux, Elsevier-Masson, 2009 : 67-78.
3. BARNES E, SIMPSON S, GRIFFITHS E et al. Developing an online psychoeducation package for bipolar disorder. *J Ment Health*, 2011, 20 : 21-31.
4. BASCO MR. Le trouble bipolaire. Manuel d'exercice pur une meilleure qualité de vie. Promarex, Socrate Éditions, 2008.
5. BASCO MR, RUSH AJ. Cognitive behavioral treatment of manic-depressive disorder. New York, Guilford Press, 1996.
6. BAUER MS, McBRIDE L. Thérapie de groupe pour le trouble bipolaire : une approche structurée. Le programme d'objectifs personnels. Genève, Médecine et Hygiène, 2001.
7. BURISH T, BOADLEY LA. Coping with chronic diseases. New York, Academic Press, 1983.
8. CASTLE D, WHITE C, CHAMBERLAIN J. Group-based psychosocial intervention for bipolar disorder : randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 2010, 196 : 383-388.
9. CLARKIN JF, CARPENTER D, HULL J et al. Effects of psychoeducational intervention for married patients with bipolar disorder and their spouse. *Psychiatr Serv*, 1998, 49 : 531-533.
10. COCHRAN SD. Preventing medical noncompliance in the outpatient treatment of bipolar affective disorders. *J Consult Clin Psychol*, 1984, 52 : 873-878.
11. COLOM F, REINARES M, PACCHIAROTTI I et al. Has number of previous episodes any effect on response to group psychoeducation in bipolar patients ? A 5-year follow-up posthoc analysis. *Acta Neuropsychiatr*, 2010, 22 : 50-53.
12. COLOM F, VIETA E. Manuel de psychoéducation pour les troubles bipolaires. Marseille, Solal, 2006.
13. COLOM F, VIETA E, MARTINEZ A et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease in remission. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60 : 402-407.
14. COLOM F, VIETA E, REINARES M et al. Psychoeducation efficacy in bipolar disorders : beyond compliance enhancement. *J Clin Psych*, 2003, 64 : 1101-1105.
15. COLOM F, VIETA E, MARTINEZ A et al. What is the role of psychotherapy in the treatment of bipolar disorder ? *Psychother Psychosom*, 1998, 67 : 3-9.
16. COLOM F, VIETA E, SÁNCHEZ-MORENO J et al. Psychoeducation for bipolar II disorder : an exploratory, 5-year outcome subanalysis. *J Affect Disord*, 2009, 112 : 30-35.
17. COLOM F, VIETA E, SÁNCHEZ-MORENO J et al. Group psychoeducation for stabilised bipolar disorders : 5-year outcome of a randomised clinical trial. *Br J Psychiatry*, 2009, 194 : 260-265.
18. COLOM F, VIETA E, SÁNCHEZ-MORENO J et al. Psychoeducation in bipolar patients with comorbid personality disorders. *Bipolar Disord*, 2004, 6 : 294-298.
19. DE BARROS PELLEGRINELLI K, DE O COSTA LF et al. Efficacy of psychoeducation on symptomatic and functional recovery in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 2013, 127 : 153-158.
20. D'SOUZA R, PISKULIC D, SUNDRAM S. A brief dyadic group based psychoeducation program improves relapse rates in recently remitted bipolar disorder : a pilot

- randomised controlled trial. *J Affect Disord*, 2010, *120* : 272-276.
21. EISNER LR, JOHNSON SL. An acceptance-based psychoeducation intervention to reduce expressed emotion in relatives of bipolar patients. *Behav Ther*, 2008, *39* : 375-385.
 22. EKER F, HARKIN S. Effectiveness of six-week psychoeducation program on adherence of patients with bipolar affective disorder. *J Affect Disord*, 2012, *138* : 409-416.
 23. ELLICOTT A, HAMMEN C, GITLIN M et al. Life events and the course of bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 1990, *147* : 1194-1198.
 24. EVEN C, THUILE J, KALCK-STERN M et al. Psychoeducation for patients with bipolar disorder receiving lithium : short and long term impact on locus of control and knowledge about lithium. *J Affect Disord*, 2010, *123* : 299-302.
 25. FITZGERALD RG. Mania as a message. Treatment with family therapy and lithium carbonate. *Am J Psychother*, 1972, *26* : 547-553.
 26. FONDAMENTAL. Programme psychoéducatif.
 27. FRANK E. Treating bipolar disorder. A clinician guide to impersonal and social rhythm therapy. New York, London, Guilford, 2005.
 28. FRANK E, SWARTZ HA, KUPFER DJ. Interpersonal and social Rhythm therapy : managing the chaos of bipolar disorders. *Biol Psychiatry*, 2000, *48* : 593-604.
 29. GAY C, COLOMBANI M. Guide de psychoéducation des troubles bipolaires. Paris, Dunod, 2013, 292 pages.
 30. GAY C, CUCHE H. Place des mesures psychoéducatives dans la prise en charge des troubles bipolaires. *Encéphale*, 2006, *32* : 542-546.
 31. GITLIN MJ, SWENDSEN J, HELLER TL, HAMMEN C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J psychiatry*, 1995, *152* : 1635-1640.
 32. GOLDBERG JF, HARROW M, GROSSMAN LS. Course and outcome in bipolar affective disorder : a longitudinal follow-up study. *Am J Psychiatry*, 1995, *152* : 379-384.
 33. GOODWIN GM. Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder : revised second edition : recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*, 2009, *23* : 346-388.
 34. GOODWIN FK, JAMISON KR. Manic depressive illness. Oxford, Oxford University Press, 2007.
 35. HAMMEN C, GITLIN M. Stress reactivity in bipolar patients and its relation to prior history of disorder. *Am J Psychiatry*, 1997, *154* : 856-857.
 36. HARROW M, GOLDBERG JF, GROSSMAN LS, MELTZER HY. Outcome in manic disorders. A naturalist follow-up study. *Arch Gen Psychiatry*, 1990, *47* : 665-671.
 37. HARVEY NS, PEET M. Lithium maintenance ; effects of personality and attitude on health information acquisition and compliance. *Br J Psychiatry*, 1991, *158* : 200-204.
 38. HAAS GL, GLICK ID, CLARKIN JF et al. Inpatient family intervention. A randomized critical trial : results at hospital discharge. *Arch Gen Psychiatry*, 1988, *45* : 217-224.
 39. HAS. Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques, 2007 (www.has-sante.fr).
 40. HIRSHFELD DR, GOULD RA, REILLY-HARRINGTON NA et al. Cognitive-behavioural group therapy for bipolar disorder : a controlled trial. 32nd Annual Association for the advancement of behavioral Therapy Meeting, Washington, 1998.
 41. HONIG A, HOFMAN A, HILWIG M et al. Psychoeducation and expressed emotion in bipolar disorder : preliminary findings. *Psych Research*, 1995, *56* : 299-301.
 42. JACOBS J. Family therapy in the context of chronic medical illness. In : A Stoudemire, BS Fogel. *Psychiatric care of medical patient*. New York, Oxford University Press, 1993.
 43. JACOBS LI. Cognitive therapy of postmanic and postdepressive dysphoria in bipolar illness. *Am J Psychother*, 1982, *36* : 450-458.
 44. JOHNSON L, LUNDSTROM O, ABERG-WISTEDT A, MATHE AA. Social support in bipolar disorder : its relevance to remission and relapse. *Bipolar Disord*, 2003, *5* : 129-137.
 45. JOHNSON SL, MILLER I. Negative life events and time to recovery from episodes of bipolar disorder. *J Abnorm Psychol*, 1997, *106* : 449-457.
 46. JOHNSON SL, WINETT CA, MEYER B et al. Social support and the course of bipolar disorder. *J Abnorm Psychol*, 1999, *108* : 558-566.
 47. LAM D, BRIGHT J, JONES S et al. Cognitive therapy for bipolar disorder : a pilot study of relapse prevention. *Cognit Ther Res*, 2000, *24* : 503-520.
 48. LAM D, WATKINS ER, HAYWARD P et al. A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder : outcome of the first year. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, *60* : 145-152.
 49. MADIGAN K, EGAN P, BRENNAN D et al. A randomised controlled trial of carer-focused multi-family group psychoeducation in bipolar disorder. *Eur Psychiatry*, 2012, *27* : 281-284.
 50. MIKLOWITZ DJ. The bipolar disorder. Survival guide. New York, The Guilford Press, 2002.
 51. MIKLOWITZ DJ. Bipolar disorder , A Family focused treatment approach. New York, The Guilford Press, 2008.
 52. MIKLOWITZ DJ, GEORGE EL, RICHARDS JA et al. A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in outpatient management of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, *60* : 904-912.
 53. MIKLOWITZ DJ, GOLDSTEIN MJ. Behavioral family treatment for patients with bipolar affective disorder. *Behav Modif*, 1990, *14* : 457-489.
 54. MIKLOWITZ DJ, GOLDSTEIN MJ, NUECHTERLEIN KH et al. Family factors and the course of bipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1988, *45* : 225-231.
 55. MIKLOWITZ DJ, OTTO MW, FRANK et al. Intensive psychosocial intervention enhances functioning in patients with bipolar depression : results from a 9-month randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*, 2007, *164* : 1340-1347.
 56. MIRABEL-SARRON C, LEYGNAC-SOLIGNAC I. Les troubles bipolaires, de la cyclothymie au syndrome maniaco-dépressif. Paris, Dunod, 2009, 244 pages.
 57. MOLNAR GJ, FEENEY MG, FAVA GA. Duration and symptoms of bipolar prodromes. *Am J Psychiatry*, 1988, *145* : 1576-1578.
 58. MORRIS RK, LOBBAN F, JONES S et al. Pragmatic randomised controlled trial of group psychoeducation versus group support in the maintenance of bipolar disorder. *BMC Psychiatry*, 2011, *11* : 114.

59. NICHOLAS J, PROUDFOOT J, PARKER G et al. The ins and outs of an online bipolar education program : a study of program attrition. *J Med Internet Res*, 2010, *12* : e57.
60. OTTO MW, REILLY-HARRINGTON N, SACHS GS. Psychoeducational and cognitive-behavioral strategies in the management of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2003, *73* : 171-181.
61. PARIKH SV, KUSZNIER A, COOKE RG et al. Bipolar education treatment trial : preliminary results. *Bipolar Disord*, 2001, *3* : 50.
62. PEET M, HARVEY NS. A standard education programme for patients. *Br J Psychiatry*, 1991, *158* : 197-200.
63. PERRY A, TARRIER N, MORRIS R et al. Randomised controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatments. *Br Med J*, 1999, *318* : 149-153.
64. POOLE R, SIMPSON SA, SMITH DJ. Internet-based psychoeducation for bipolar disorder : a qualitative analysis of feasibility, acceptability and impact. *BMC Psychiatry*, 2012, *12* : 139.
65. POST RM, ROY-BYRNE PP, UHDE TW. Graphic representation of the life course of illness in patients with affective disorder. *Am J Psychiatry*, 1988, *145* : 844-848.
66. PROUDFOOT J, PARKER G, MANICAVASAGAR V et al. Effects of adjunctive peer support on perceptions of illness control and understanding in an online psychoeducation program for bipolar disorder : a randomised controlled trial. *J Affect Disord*, 2012, *142* : 98-105.
67. REINARES M, COLOM F, ROSA AR et al. The impact of staging bipolar disorder on treatment outcome of family psycho-education. *J Affect Disord*, 2010, *123* : 81-86.
68. REINARES M. COLOM F. MARTINEZ-ARAN A et al. Therapeutic interventions focused on the family of bipolar patients. *Psychother Psychosom*, 2002, *71* : 2-10.
69. REINARES M, COLOM F, SÁNCHEZ-MORENO J 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* : 511-519.
70. SCOTT J. Psycho-éducation dan les troubles bipolaires. In : M Leboyer. Les troubles bipolaires : de la recherche à la pratique. Issy-les-Moulineaux, Elsevier-Masson, 2009.
71. SCOTT J, COLOM F, POPOVA E et al. Long-term mental health resource utilization and cost of care following group psychoeducation or unstructured group support for bipolar disorders : a cost-benefit analysis. *J Clin Psychiatry*, 2009, *70* : 378-386.
72. SIMON GE, LUDMAN EJ, BAUER MS et al. Long-term effectiveness and cost of a systematic care program for bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, *63* : 500-508.
73. SHIMAZU K, SHIMODERA S, MINO Y et al. Family psychoeducation for major depression : randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 2011, *198* : 385-390.
74. SMITH DJ, GRIFFITHS E, POOLE R et al. Beating Bipolar : exploratory trial of a novel internet-based psychoeducational treatment for bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2011, *13* : 571-577.
75. SPENSER JH, GLICK ID, HAAS GL et al. A randomized critical trial of Inpatient family intervention. III. Effects at the 6 month and 18 month follow-up. *Am J Psychiatry*, 1988, *145* : 1115-1121.
76. SWARTZ HA. FRANK E. Psychotherapy for bipolar depression : a phase-specific treatment. *Bipolar Disord*, 2001, *3* : 11-22.
77. SWARTZ H.A, FRANK E. Psychothérapie interpersonnelle ciblée sur la rééducation des rythmes sociaux (IPSRT) dans le trouble bipolaire. In : M Leboyer. Les troubles bipolaires : de la recherche à la pratique. Issy-les-Moulineaux, Elsevier-Masson, 2009 : 73-88.
78. TACHI MJ, SCOTT J. Improving adherence in schizophrenia and bipolar disorders. New York, John Wiley, 2005.
79. VAN DIJK S, JEFFREY J, KATZ MR. A randomized, controlled, pilot study of dialectical behavior therapy skills in a psychoeducational group for individuals with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2013, *145* : 386-393.
80. VAN GENT EM, VIDA SL, ZWART FM. Group therapy in addition to lithium therapy in patient with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Belg*, 1988, *88* : 405-418.
81. VAN GENT EM. ZWART FM. Psychoeducation of partners of bipolar-manic patients. *J Affect Disord*, 1991, *21* : 15-18.
82. VIETA E. Improving treatment adherence in bipolar disorder through psychoeducation. *J Clin Psychiatry*, 2005, *66* (Suppl. 1) : 24-29.
83. VIETA E, BENABARRE A, GASTO C et al. Suicidal behavior in bipolar I and bipolar II disorder. *J Nerv Men Dis*, 1997, *185* : 407-409.
84. VIETA E, PACCHIAROTTI I, VALENTI M ET al. A critical update on psychological interventions for bipolar disorders. *Curr Psychiatry Rep*, 2009, *11* : 494-502.
85. YATHAM LN, KENNEDY SH, SCHAFFER A 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* : 225-255.
86. ZARETSKY A, LANCEE W, MILLER C et al. Is cognitive-behavioural therapy more effective than psychoeducation in bipolar disorder ? *Can J Psychiatry*, 2008, *53* : 441-448.

THÉRAPIES COMPORTEMENTALES ET COGNITIVES ET TROUBLES BIPOLAIRES

.....

C. Mirabel-Sarron et M. Provencher

Les programmes psychoéducatifs qui se développent pour les patients bipolaires depuis une quinzaine d'années [4-6, 10, 35] influencent directement les programmes de thérapie comportementale et cognitive (TCC). Le premier, publié en 1996, est celui de M. Basco et A. Rush [2, 3] ; ce seront ensuite les guides de D. Lam et al. [21, 22], de C. Newman et al. [33], de J. Scott [44] et de M. Otto et al. [34]. Certains proposent une approche individuelle et les autres une thérapie de groupe ; le programme de D. Lam et al. [22] constitue la référence internationale en ce qui concerne l'évaluation du processus thérapeutique.

QUEL TYPE DE PATIENT BIPOLAIRE PEUT BÉNÉFICIER D'UNE TCC ?

Tous les patients présentant un trouble bipolaire I ou II, voire même toutes les autres formes atténuées, peuvent prétendre bénéficier de cette approche psychologique. Deux critères sont absolus :

- l'existence d'un trouble bipolaire documenté et confirmé par un clinicien averti ;
- le suivi par le patient d'un traitement médicamenteux thymorégulateur depuis au moins 6 mois.

En effet, la TCC ne se prétend pas du tout une alternative au traitement pharmacologique thymorégulateur, mais est un plus, surtout pour les patients chez qui les régulateurs de l'humeur apportent un bénéfice partiel. Le patient débute la thérapie en période intercritique, en dehors des phases maniaques, hypomaniaques ou dépressives. Si, en cours de thérapie, un accès aigu survient, il peut motiver l'arrêt temporaire de la prise en charge

jusqu'à une meilleure stabilisation de l'humeur après adaptation du traitement biologique. La thérapie sera poursuivie dès que l'humeur ne sera ni trop haute, ni trop basse.

L'association à un trouble pathologique de la personnalité (par exemple borderline ou autre) ou à un trouble de l'axe I (par exemple troubles anxieux ou addictions) n'est pas une contre-indication bien que, dans certains cas, des modifications à la TCC standard soient nécessaires (*voir plus loin*).

PROGRAMMES DE TCC CLASSIQUES

Depuis 1996, cinq programmes TCC spécifiques aux patients bipolaires ont été publiés (M. Basco et A. Rush [2, 3] ; D. Lam et al. [22] ; C. Newman et al. [33, 42] ; J. Scott et al. [44] ; M. Otto et al. [34]). Ils comportent un très grand nombre de points communs. Tous les programmes sont très structurés et s'organisent en trois temps :

- une phase éducative ;
- une phase de techniques particulières comportementales et cognitives ;
- une phase de consolidation.

Leur but commun est d'augmenter l'observance aux thymorégulateurs en identifiant les obstacles à la prise médicamenteuse et en prévenant les problèmes qui mettraient en faillite l'adhésion au traitement pharmacologique.

Le thérapeute propose :

- une évaluation des représentations mentales du patient concernant sa maladie et son traitement ;
- une régulation des comportements quotidiens tels que la durée du sommeil, le rythme des prises

alimentaires, les activités physiques nécessaires ou plaisantes ainsi que la qualité et la fréquence des relations sociales ;

- une identification précoce des prodromes dépressifs ou maniaques, appelée aussi « identification des signes précurseurs » ou des « signes d'alerte » qui permettent au patient de réagir rapidement, de développer des actions pour réduire les symptômes dépressifs ou maniaques ;

- un apprentissage des techniques cognitives avec l'identification des pensées dépressives ou des pensées liées à la manie et qui amènent le patient à des comportements extrêmes ;

- un apprentissage aux techniques de « décentration » ou de questionnement de ses pensées. Cet élargissement de la manière de penser une situation, conduit le patient à définir des priorités, à hiérarchiser ses conduites, à prendre des décisions plus argumentées ;

- une prise de conscience des différents facteurs de stress qui influencent les rechutes dépressives ou maniaques tant sur le plan de l'observance médicamenteuse que des facteurs environnementaux ;

- une évaluation des « stigmas » ou conséquences psychosociales du trouble tant sur le plan affectif, personnel, professionnel, financier, relationnel...

La formulation rigide, extrême de certains schémas cognitifs ont conduit beaucoup d'auteurs à les considérer comme un des facteurs de vulnérabilité cognitive aux troubles émotionnels récurrents [46]. Il a été montré que les patients bipolaires ont souvent des règles de pensée ou schémas cognitifs du type « je dois travailler dur et ne jamais perdre » ou « si je ne suis pas le meilleur, les autres ne me considéreront pas », ou « si je fais une erreur, les autres me mésestimeront » [29]. Dans notre expérience concrète, de tels schémas sont activés ou mis en défaut avant des périodes de baisse de l'humeur, alors que d'autres schémas portant sur la reconnaissance affective, l'amour, l'autonomie, la compétence, l'atteinte des buts, etc. [24] précéderaient les périodes maniaques et prendraient la forme « je devrais être heureux tout le temps », « toute personne devrait être capable de contrôler ce qu'il lui arrive », « je devrais être capable de régler les problèmes rapidement »... Dans une étude récente, nous avons identifiés que les patients bipolaires avaient plusieurs schémas cognitifs élevés [16]. Précisément, en contrôlant pour les symptômes dépressifs, les patients bipolaires ont un score plus élevé que les patients unipolaires sur les schémas : « recherche d'approbation et de reconnaissance » et « droits personnels exagérés/grandeur ». De

plus, l'appartenance au groupe bipolaire est significativement prédite par un score élevé au schéma « recherche d'approbation et de reconnaissance » et un score faible aux schémas « inhibition émotionnelle » et « abandon/instabilité ». Ces résultats préliminaires suggèrent que la thérapie des schémas, développée par Jeffrey Young [51], pourrait s'avérer un complément thérapeutique intéressant pour ces patients.

En résumé, l'ensemble des actions thérapeutiques précédentes a pour but de diminuer la vulnérabilité psychologique aux rechutes de la maladie bipolaire. Cette démarche pas à pas s'effectue pendant les entretiens, mais aussi entre les séances de thérapie. En effet, le travail d'identification, d'application des stratégies apprises en séances est quotidien.

Outre le cadre thérapeutique TCC et la structuration du déroulement thérapeutique pour les patients bipolaires, viennent s'ajouter des outils thérapeutiques spécifiques non connus des autres démarches en TCC. Il y a donc un apport particulier, original, fait par M. Basco et A. Rush qui ont développé des outils d'identification, d'auto-évaluation spécifiques aux patients bipolaires qui seront repris par tous les autres auteurs avec quelques aménagements mineurs. C'est le cas de la *life-chart*, du graphe de l'humeur, de la liste des symptômes maniaques et dépressifs et de la conduite à tenir devant l'apparition des signes d'alerte.

ÉTUDES D'ÉVALUATION

Les TCC se sont rapidement avérées efficaces pour la prise en charge de la maladie bipolaire en apportant une approche structurée, une démarche psychoéducative et des stratégies pour faire face à toutes sortes de situations émotionnelles. Nous pouvons distinguer les premières études naturalistes qui relatent le suivi de groupes de patients avec une TCC spécifique de la bipolarité montrant sa faisabilité et sa bonne acceptation [11, 15, 30, 36, 37, 40, 52].

Dans un second temps, d'autres études, dites contrôlées, comparent l'effet d'une TCC à une autre modalité thérapeutique après randomisation des groupes de patients. Les résultats principaux sont :

- l'augmentation de l'observance aux thymorégulateurs ;
- la diminution du nombre d'hospitalisations et des rechutes ;
- l'amélioration du fonctionnement psychosocial ;
- l'amélioration de l'estime de soi.

Reprenons ces quelques études comparatives [28, 31].

La première étude revient à S. Cochran en 1984 [8] qui étudie 28 patients : 14 sous lithium qui bénéficient de 6 séances de TCC d'une heure chacune à raison d'une par semaine, 14 autres patients sous lithium qui bénéficient d'un entretien clinique d'une trentaine de minutes une fois par semaine. Six mois plus tard, dans le groupe suivi en TCC, seuls 21 p. 100 des patients arrêtaient le lithium contre 67 p. 100 dans l'autre groupe. Même si cette étude-pilote est discutable méthodologiquement en termes de comparabilité des entretiens proposés aux patients, il existe dans le groupe TCC une forte diminution de moitié de rechutes pour non-observance au traitement médicamenteux, et moins de réhospitalisations.

D. Lam [19] étudie 25 patients bipolaires suivis en ambulatoire, dont la symptomatologie est équilibrée par un traitement thymorégulateur par lithium. Deux groupes sont constitués par randomisation : les premiers suivent une TCC en 20 séances, les autres bénéficient du suivi psychiatrique. Les évaluations sont faites à 6 et 12 mois. Pour les sujets qui ont suivi le programme thérapeutique de D. Lam, on constate une amélioration significative, avec moins d'épisodes récurrents et une meilleure observance médicamenteuse. Ainsi 10 patients sur 12 traités par TCC n'avaient-ils pas de rechute durant le suivi, contre seulement 2 sur 11 dans le groupe témoin.

Lam et al. [23] poursuivent leur étude sur un plus large échantillon de 123 patients bipolaires qu'ils ont randomisés en deux groupes, l'un recevant une TCC d'une quinzaine de séances, les autres constituaient la liste d'attente en vue de débiter le prochain groupe thérapeutique. Les patients du groupe ayant reçu la TCC avaient significativement moins de rechutes, les épisodes étaient moins longs (3 fois moins environ) ; avaient eu 2 fois moins d'hospitalisations ; souffraient moins de symptômes résiduels ; géraient mieux les épisodes maniaques et avaient un meilleur fonctionnement social. Il est à remarquer que la prévention des épisodes dépressifs était plus forte que celle des épisodes maniaques. La proportion de patients ayant rechuté après un an était de 44 p. 100 dans le groupe TCC contre 71 p. 100 dans le groupe contrôle.

J. Scott et al. [43] comparent 42 patients bipolaires dont 21 ayant bénéficié d'un programme de 6 mois de TCC individuelle (de 22 séances en moyenne). Les patients recevant la TCC présentaient une amélioration significative des symptômes dépressifs au BDI

(inventaire pour la dépression de Beck) après 6 mois. La non-observance médicamenteuse était tombée de 48 à 21 p. 100.

En résumé, tous ces résultats sont très favorables, homogènes et méritent d'être précisés par des études avec des évaluations à plus long terme. Les travaux de recherche très récents se focalisent tous sur la mesure de variables cognitives telles que les schémas cognitifs [1] ou encore les fonctions mnésiques afin d'identifier les processus psychologiques intervenants dans ces changements cliniques [11, 12, 20].

TRAITEMENT DE LA DÉPRESSION BIPOLAIRE

Trois études se sont intéressées au traitement de la dépression bipolaire.

Zaretsky, Segal et Gemar [52] ont testé l'efficacité d'une TCC en individuel pour des patients bipolaires en phase dépressive. Onze patients bipolaires ont reçu la TCC d'une durée de 20 séances et leurs réponses au traitement ont été comparées à ceux de 11 patients souffrant de dépression caractérisée (EDM). Les résultats démontrent une diminution moyenne significative de 64 p. 100 des symptômes dépressifs pour les patients bipolaires sur des mesures aux propriétés psychométriques reconnues. Ce niveau d'amélioration est comparable à celui des patients traités pour une dépression majeure.

M. Provencher et al. [40] ont proposé une TCC à 24 patients bipolaires adressés par un psychiatre pour le traitement de symptômes dépressifs modérés à sévères. Le traitement est conduit par deux psychologues et dure en moyenne 21 séances. Vingt patients (83 p. 100) ont finalisé le traitement. La TCC est associée à une réduction significative des symptômes de dépression, de désespoir et d'anxiété, avec une taille d'effet élevée pour l'ensemble des mesures. Les résultats suggèrent qu'avec un nombre élevé de patients ayant finalisé la thérapie, combiné à un niveau élevé de satisfaction, à des améliorations significatives des symptômes et des tailles d'effet élevées, la TCC est, en tant que traitement complémentaire à la médication, une intervention acceptable et efficace pour le traitement des symptômes dépressifs des personnes atteintes d'un trouble bipolaire.

Dans une étude de grande envergure, D. Miklowitz et al. [27] ont évalué l'efficacité de trois formes de psychothérapie pour le traitement de la dépression bipolaire : la TCC (n = 75) ; la

thérapie interpersonnelle, IPSRT (n = 62) ; la thérapie familiale, FFT (n = 26). Un an après le début du programme d'une durée de 9 mois et pouvant atteindre 30 séances de psychothérapie, les résultats démontrent que les patients récupèrent de leur épisode dépressif plus rapidement avec les trois formes de thérapie intensive comparé au groupe contrôle (n = 130). Aucune différence n'est observée entre les trois modalités de traitement, suggérant que ces formes de psychothérapie intensive sont efficaces pour le traitement de la dépression bipolaire.

En complément, des approches spécifiques TCC sont décrites dans la prise en charge de la suicidalité de ces patients [14].

PRISE EN CHARGE DES CO-MORBIDITÉS

Les prises en charge pharmacologiques de ces comorbidités sont aujourd'hui bien documentées, notamment dans le cas des troubles anxieux, des addictions, ou encore des troubles de la personnalité, avec de la carbamazépine, du divalproate ou encore de la lamotrigine, etc.

La majorité des études contrôlées d'évaluation d'une intervention psychothérapeutique, psychoéducative ou de TCC excluent les patients présentant un trouble sévère et complexe lié à de multiples comorbidités selon les axes I et II du DSM : par exemple, symptômes dépressifs patents, idées suicidaires, troubles bipolaires à cycles rapides, etc.

Cependant, F. Colom et al. [9] ont montré les premiers qu'une intervention psychoéducative associée au traitement thymorégulateur présentait un bénéfice significatif en termes de diminution des récurrences thymiques chez des patients bipolaires I co-morbides selon l'axe II. Dans le cas des addictions, R. Weiss et al. ont démontré l'efficacité d'une approche de groupe basée sur les principes de la TCC, l'*integrated group therapy* [48, 49].

Trois études intègrent dans leurs échantillons des patients co-morbides [19, 20, 23], mais n'étudient pas l'influence de leur intervention TCC sur les comorbidités à moyen et long terme.

Scott et al. [44] ont évalué l'efficacité d'un programme de TCC associé au traitement thymorégulateur habituel dans un échantillon de 253 patients bipolaires dont certains présentent une maladie sévère du fait d'un nombre élevé d'épisodes antérieurs (respectivement pour les épisodes dépressifs et les épisodes

maniaques : médianes de 6 et 4) et la présence d'un trouble co-morbide sur l'axe I pour près de la moitié des patients. Les résultats ne montrent aucune différence significative entre le groupe de traitement et le groupe contrôle pour le taux de rechute, la durée des épisodes ou l'observance au traitement pharmacologique. Notons cependant que le programme proposé n'était pas spécifique du trouble bipolaire, mais un programme en 12 séances dérivé du modèle de Beck pour la dépression unipolaire [7].

Parmi les programmes TCC connus à ce jour, seul celui de D. Lam s'intéresse à l'ensemble des comorbidités selon l'axe I et l'axe II.

Conformément à ce modèle, nous avons suivi 114 patients (dont 72 femmes et 42 hommes) bipolaires de type I selon les critères du DSM-IV, tous inclus en vue d'une participation à un groupe de TCC selon le programme de D. Lam, en plus de leur traitement et de leur suivi médical habituel. Les patients bipolaires recrutés ont consulté à la CMME (Clinique des maladies mentales et de l'encéphale) du centre hospitalier Sainte-Anne de Paris (service du Pr Rouillon) en vue de bénéficier d'une TCC [13]. Les patients sont inclus dans l'étude au fur et à mesure de leur venue après avoir rempli les critères d'inclusion et d'exclusion : trouble bipolaire de type I, hommes ou femmes âgés entre 18 et 65 ans, et qui reçoivent depuis plus de 6 mois continus un traitement thymorégulateur estimé d'efficacité insuffisante du fait de la persistance d'une symptomatologie discrète au BDI malgré des taux plasmatiques contrôlés. Tous les patients sont inclus, sans restriction de troubles de l'axe I ou II. Ces patients, de 44,7 d'âge moyen, présentent une durée d'évolution des troubles d'environ 20 ans, avec un âge de début situé à 23,4 ans, ils ont connu en moyenne 11,7 épisodes dépressifs, 8,3 épisodes maniaques et 3,2 hospitalisations.

À l'inclusion, plus de la moitié des patients présentent un trouble de la personnalité selon les critères du DSM-IV (52,8 p. 100 de l'ensemble de l'échantillon). Parmi ces patients, 27,6 p. 100 présentent un trouble de la personnalité limite, 25 p. 100 un autre trouble de la personnalité, obsessionnelle, dépendante et/ou évitante. Ce résultat est conforme à ceux retrouvés dans la littérature [9, 25]. La personnalité borderline est sur-représentée et constitue 27 p. 100 de notre échantillon total, sachant que ce résultat est conforme à différentes études avec des taux compris entre 17 et 66 p. 100.

Les troubles anxieux sont également fortement représentés avec 46 p. 100 des patients présentant une

anxiété sociale, sans souffrance dépressive au moment de l'évaluation.

Avant traitement, ces patients complexes présentaient un niveau d'anxiété-état ainsi qu'une symptomatologie dépressive plus élevée que les patients bipolaires non co-morbides. Après TCC, ces différences disparaissent, les patients co-morbides améliorant leur niveau d'anxiété et de dépression, ainsi que leur souffrance psychologique au même niveau que les patients bipolaires non co-morbides. Ce résultat original démontre qu'une TCC ciblée sur le trouble bipolaire est faisable et efficace, malgré la présence de nombreuses co-morbidités [13].

PRISE EN CHARGE DES TROUBLES ANXIEUX

L'anxiété est fréquente chez les patients atteints de trouble bipolaire, et constitue un risque non négligeable pour ces patients. Les études épidémiologiques démontrent en effet que jusqu'à 75 p. 100 des patients bipolaires ont vécu au moins un trouble anxieux durant leur vie, les plus prévalents étant l'anxiété sociale (37,8 p. 100), la phobie spécifique (35,5 p. 100) et le trouble d'anxiété généralisée (29,6 p. 100), suivi du trouble de stress post-traumatique (24,2 p. 100), du trouble panique (20,1 p. 100) et du trouble obsessionnel-compulsif (13,6 p. 100) [26].

Une telle co-morbidité a des conséquences délétères sur la réponse au traitement et sur l'évolution de la maladie bipolaire, étant associée à des épisodes affectifs plus nombreux et plus longs, à une moins bonne réponse aux traitements, de même qu'à un risque accru de psychose ou de trouble lié à une substance, d'idées suicidaires et de tentatives de suicide. Les patients atteints développent le trouble bipolaire en moyenne 3,8 à 4,5 ans plus tôt que les patients n'ayant pas de trouble anxieux : ils vivent donc plus longtemps avec la maladie et voient leur qualité de vie et leur fonctionnement global considérablement altérés.

Malgré l'impact significatif qu'a l'anxiété comorbide sur le pronostic des patients bipolaires, plusieurs aspects de cette problématique demeurent peu étudiés [38]. De plus, les traitements pharmacologiques proposés présentent certaines limites telles que le risque accru de virage maniaque sous antidépresseur et le risque de dépendance aux benzodiazépines. Heureusement, des études

psychothérapeutiques récentes suggèrent que la TCC et la MBCT (*mindfulness based cognitive therapy*) peuvent être efficaces dans la prise en charge des troubles et des symptômes anxieux co-morbides au trouble bipolaire (pour une synthèse, voir [39]).

Provencher et al. [41] ont évalué l'efficacité d'une TCC manualisée pour le traitement d'un trouble d'anxiété généralisée (TAG) co-morbide au trouble bipolaire chez 4 patients dans le cadre d'un protocole à cas unique avec niveaux de base multiples. Le diagnostic des patients a été confirmé après une entrevue diagnostique (*structured clinical interview for DSM-IV [SCID]*). Suite à l'établissement d'un niveau de base variant entre 3 et 7 semaines, les participants ont bénéficié de 12 entretiens de TCC basées sur le protocole de traitement du TAG développé par R. Ladouceur et M. Dugas [18]. Ce protocole de traitement est la référence internationale dans le traitement du TAG et cible l'intolérance à l'incertitude, la modification des croyances, la résolution de problèmes et l'exposition cognitive. Le traitement a produit des changements cliniquement significatifs sur les symptômes comme la tendance à s'inquiéter et les expressions somatiques du TAG pour 3 des 4 patients qui ne répondent plus aux critères diagnostiques du TAG. Les gains sont maintenus à l'évaluation de suivi 4 mois plus tard, bien qu'une réémergence des symptômes cognitifs soit observable chez certains patients. Ces résultats préliminaires suggèrent que la TCC puisse être efficace pour un trouble anxieux co-morbide, mais que l'efficacité du traitement puisse être moindre que celle attendue dans le traitement d'un trouble anxieux primaire.

UNE NOUVELLE PERSPECTIVE : L'APPROCHE DE PLEINE CONSCIENCE (MBCT)

C'est Kabat-Zinn (1992) qui introduit le concept de *mindfulness* et l'utilise comme stratégie de gestion du stress dans différentes souffrances anxieuses. La *mindfulness based cognitive therapy* (MBCT) a été mise au point en 2001 par Z. Segal, J. Williams et J. Teasdale [45] comme stratégie de prévention des rechutes dépressives. Cette approche combine la démarche de pleine conscience avec des éléments issus de la TCC d'A. Beck et al. [7]. Ainsi, le sujet reconnaît puis se désengage d'un mode de pensée

principal caractérisé par des pensées négatives et des ruminations afin de pouvoir accéder puis utiliser une nouvelle modalité de pensées caractérisée par l'acceptation et l'état d'être.

Ce programme a été conçu à partir du constat qu'en phase de rémission de la dépression, les individus connaissent des montées émotionnelles, dont souvent ils n'arrivent pas à se décentrer par la pensée. La MBCT propose d'autres moyens de décentration émotionnelle par la respiration, la pleine conscience, le stretching, la méditation, l'exposition émotionnelle, etc. Le but de la MBCT est de réduire, chez le patient, sa réactivité cognitive due à l'humeur, qui est un facteur de risque à la rechute dépressive ou maniaque. On peut en conclure qu'aux stratégies de décentration spécifiques de la TCC, sont adjointes des techniques de décentration non spécifiques dans l'utilisation de la *mindfulness* [29].

Citons les premières études : J. Williams et al. [50] comparent deux groupes de patients randomisés comprenant chacun des patients unipolaires en rémission : 24 en MBCT et 27 en liste d'attente et des patients bipolaires stabilisés (9 dans le groupe MBCT et 8 en liste d'attente) ; 21 unipolaires et 7 bipolaires sont réévalués à un mois. Les deux groupes diminuent significativement leur souffrance dépressive évaluée par le BDI comparativement au groupe contrôle, et le sous-groupe de patients bipolaires diminue significativement sa souffrance anxieuse évaluée par le BDI, toujours comparativement au groupe contrôle. Un même résultat a été décrit par M. Kanny [17].

Deux autres études naturalistes européennes confirment cette faisabilité [29, 47]. La seule étude contrôlée sur l'impact d'une approche MBCT avec des patients bipolaires I résistants est très récente [32]. Trente-cinq patients bipolaires de type I et ayant suivi une approche MBCT ont été comparés à 14 patients en intentionnalité de traitement. Les résultats à 2 mois montrent une diminution significative de la réactivité cognitive, explorée par l'échelle d'attitudes dysfonctionnelles (DAS) de Weissman.

CONCLUSION

Pour conclure, les TCC des troubles bipolaires ont largement montré leur efficacité depuis 10 ans, tant sur l'augmentation de l'observance médicamenteuse

que sur la prévention des rechutes dépressives ou maniaques. Les études récentes élargissent leurs indications aux patients bipolaires déprimés, et aux patients bipolaires à fort taux de co-morbidités anxieuses ou de troubles pathologiques de la personnalité.

RÉFÉRENCES

1. BALL JR, MITCHELL PB, CORRY et al. A randomized controlled trial of cognitive therapy for bipolar disorder : focus on long-term change. *J Clin Psychiatry*, 2006, 67 : 277-286.
2. BASCO MR, RUSH A. *Cognitive behavioural therapy for bipolar disorder*. New York, Guilford, 1996.
3. BASCO MR, RUSH AJ. *Cognitive behavioural therapy for bipolar disorder*, 2nd ed. New York, Guilford, 2005.
4. BAUER MS, MCBRIDE L. *Structured group therapy for bipolar disorder*. New York, Springer, 1996.
5. BAUER MS, MCBRIDE L. *Thérapie de groupe pour le trouble bipolaire : une approche structurée*. Paris, Médecine et Hygiène, 2001.
6. BAUER MS, MCBRIDE L. *The life goals program : Structured group psychotherapy for bipolar disorder*, 2nd ed. New York, Springer, 2003.
7. BECK AT, RUSH SD, SHAW BF, EMERY G. *Cognitive therapy of depression*. New York, Guilford, 1979.
8. Cochran S. Preventing medical non compliance in the outpatient treatment of bipolar affective disorder. *J Consult Clin Psychol*, 1984, 52 : 873-978.
9. COLOM F, VIETA E, SANCHEZ-MORENO J et al. Psychoeducation in bipolar patients with comorbid personality disorders. *Bipolar Disord*, 2004, 6 : 294-298.
10. COLOM F, VIETA E, SCOTT J. *Psychoéducation manual for bipolar disorder*. Cambridge, Cambridge University Press, 2006.
11. DOCTEUR A, MIRABEL-SARRON C, URDAPILLETA I et al. Évaluation clinique et cognitive d'une thérapie comportementale et cognitive de groupe chez des patients bipolaires I. *J TCC*, 2007, 17 : 79-83.
12. DOCTEUR A, MIRABEL-SARRON C, URDAPILLETA I, GUELFI JD, ROUILLON F. Traitement de l'information à contenu émotionnel et représentation de soi chez des patients bipolaires de type I après traitement combiné médicamenteux et comportemental-cognitif. *Ann Méd Psychol*, 2009, 167 : 779-786.
13. DOCTEUR A, MIRABEL-SARRON C, SIOBUD-DOROCANT E et al. Les thérapies comportementales et cognitives dans la prise en charge de patients bipolaires I comorbides, 2012 (soumis).
14. ELLOUMI H, MIRABEL-SARRON C, ZALILA H et al. Gestion de la dépression bipolaire et des idées suicidaires, *J TCC*, sous presse.
15. FAVA GA, BARTOLUCCI G, RAFANELLI C, MANGELLI. Cognitive behavioral management of patients with bipolar disorder who relapsed while on lithium prophylaxis. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62 : 556-559.

16. HAWKE LD, PROVENCHER MD. Early maladaptive schemas among patients diagnosed with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2012, *136* : 803-811.
17. KANNY MA, WILLIAMS MG. Treatment resistant depressed patients showed a good response to MBCT. *Behav Res Therapy*, 2007, *45* : 617-625.
18. LADOUCEUR R, DUGAS MJ. Le trouble d'anxiété généralisée. In : R Ladouceur, A Marchand, JM Boisvert. Les troubles anxieux. Approche cognitive et comportementale. Montréal, Gaëtan-Morin, 1999 : 31-57.
19. LAM DH, BRIGHT J, JONES S. Cognitive therapy for bipolar illness : a pilot study of relapse prevention. *Cogn Therap Res*, 2000, *24* : 503-520.
20. LAM DH, HAYWARD P, WATKINS ER. Relapse prevention in patients with bipolar disorder : cognitive therapy outcome after 2 years. *Am J Psychiatry*, 2005, *162* : 324-329.
21. LAM DH, JONES SH, HAYWARD P. Cognitive therapy for bipolar disorders : a therapist's guide to concepts, methods and practice, 2nd ed. Oxford, Wiley-Blackwell, 2010.
22. LAM DH, JONES SH, HAYWARD P, BRIGHT JA. Cognitive therapy for bipolar disorder : a therapist's guide for concepts, methods and practice. Chichester, Wiley, 1999.
23. LAM DH, WATKINS ER, HAYWARD P. A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, *60* : 145-152.
24. LAM DH, WRIGHT K, SMITH N. Dysfunctional assumptions in bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2004, *79* : 193-199.
25. McELROY SL, ALTSHULER LL, SUPPES T. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 2001, *158* : 420-426.
26. MERIKANGAS K R, AKISKAL H S, ANGST J et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry*, 2007, *64* : 543-552.
27. MIKLOWITZ DJ, OTTO M W, FRANK E et al. Psychosocial treatments for bipolar depression : a 1-year randomized trial from the systematic treatment enhancement program. *Arch Gen Psychiatry*, 2007, *64* : 419-426.
28. MIRABEL-SARRON C. Soigner les dépressions avec les thérapies cognitives. Paris, Dunod, 2005.
29. MIRABEL SARRON C, SIOBUD DOROCANT E, SALA L et al. Mindfulness based cognitive therapy (MBCT) dans la prévention des rechutes thymiques chez les patients bipolaires I : une étude pilote. *Ann Méd Psychol*, 2009, *167* : 686-90.
30. MIRABEL-SARRON C, SIOBUD-DOROCANT E, CHEOUR-ELLOUZ M et al. Apport des thérapies comportementales et cognitives dans les troubles bipolaires. *Ann Méd Psychol*, 2006, *164* : 341-348.
31. MIRABEL-SARRON C, SOLIGNAC-LAIGNAC C. De la cyclothymie au syndrome maniaco-dépressif : identifier, traiter et prévenir les rechutes, 2^e ed. Paris, Dunod, 2011.
32. MIRABEL-SARRON C, SALA L, SIOBUD-DOROCANT E et al. MBCT dose effect on dysfunctional attitudes in bipolar I patients, 2011 (soumis).
33. NEWMAN CF, LEAHY RL, BECK AT et al. Bipolar disorder : a cognitive therapy approach. Washington, American Psychological Association, 2002.
34. OTTO MW, REILLY-HARRINGTON NA, KOGAN JN et al. Managing bipolar disorder : a cognitive-behavioral approach. New York, Oxford University Press, 2009.
35. OTTO MW, REILLY-HARRINGTON N, SACHS GS. Psychoeducational and cognitive-behavioral strategies in the management of bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2003, *73* : 171-181.
36. PALMER, WILLIAMS. Cognitive behavior therapy in a group format of bipolar affective disorder. *Behav Cogn Psychotherapy*, 1995, *23* : 153-168.
37. PATELIS-SIOTIS I, YOUNG T, ROBB JC et al. Group cognitive behavioural therapy for bipolar disorder : a feasibility and effectiveness study. *J Affect Disord*, 2001, *65* : 145-153.
38. PROVENCHER MD, GUIMOND AJ, HAWKE LD. Comorbid anxiety in bipolar spectrum disorders : a neglected research and treatment issue ? *J Affect Disord*, 2012, *137* : 161-164.
39. PROVENCHER MD, HAWKE LD, THIENOT E. Psychotherapies for comorbid anxiety in bipolar spectrum disorders. *J Affect Disord*, 2011, *133* : 371-380.
40. PROVENCHER MD, ST-AMAND J, HAWKE L et al. La thérapie cognitive-comportementale pour le traitement des symptômes dépressifs dans le trouble bipolaire. *J TCC*, 2010, *20* : 61-65.
41. PROVENCHER MD, THIENOT E, ST-AMAND J. Treatment of comorbid generalized anxiety disorder in patients with bipolar disorder : a single case experimental design. Communication présentée au 6th World Congress of Behavioral and Cognitive Therapies, Boston, Massachusetts. 2010 June.
42. NEWMAN C. Overcoming mood swings : a self-help guide using cognitive-behavioral techniques. London, Constable Publishers, 2001.
43. SCOTT J, GARLAND A, MOORHEAD S. A pilot study of cognitive therapy in bipolar disorders. *Psychol Med*, 2001, *31* : 459-467.
44. SCOTT J, PAYKEL E, MORRIS R, BENTALL R et al. Cognitive-behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorders : randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 2006, *188* : 313-320.
45. SEGAL ZV, WILLIAMS JMG, TEASDALE JD. Mindfulness-based cognitive therapy for depression : a new approach to preventing relapse. New York, Guilford, 2001.
46. SIOBUD-DOROCANT E, MIRABEL-SARRON C, DOCTEUR A et al. Les thérapies de groupe pour patients bipolaires. *Ann Méd Psychol*, Paris, 2010, *167* : 818-821.
47. WEBER B, GEX-FABRY F, NALLET A et al. Mindfulness based cognitive therapy for bipolar disorder : a feasibility trial. *Eur Psychiatry*, 2010, *25* : 334-337.
48. WEISS RD, GRIFFIN ML. A randomized trial of integrated group therapy versus group drug counseling for patients with bipolar disorder and substance dependence. *Am J Psychiatry*, 2007, *164* : 100-107.
49. WEISS RD, SMITH CONNERY H. Integrated group therapy for bipolar disorder and substance abuse. New York, Guilford, 2011.

50. WILLIAMS JM, ALATIQ Y, CRANE C, BARNHOFER T et al. Mindfulness based cognitive therapy (MBCT) in bipolar disorder : preliminary evaluation of immediate effects between-episode functioning. *J Affect Disord*, 2008, 107 : 275-279.
51. YOUNG JE, KLOSKO JS, WEISHAAR ME. Schema therapy : a practitioner's guide. New York, Guilford, 2003.
52. ZARETSKY AE, SEGAL ZV, GEMAR M. Cognitive therapy for bipolar depression : a pilot study. *Can J Psychiatry*, 1999, 44 : 491-494.

INTERPERSONAL AND SOCIAL RHYTHM THERAPY (IPSRT) OU THÉRAPIE INTERPERSONNELLE ET D'AMÉNAGEMENT DES RYTHMES SOCIAUX (TIPARS)

.....

T. Bottai, V. Aubin, J. Loftus et H.A. Swartz

La thérapie interpersonnelle et d'aménagement des rythmes sociaux (TIPARS) ou en anglais *interpersonal and social rhythm therapy* (IPSRT) est une psychothérapie destinée aux patients souffrant de troubles bipolaires, qui a prouvé son efficacité. Développée par E. Frank à l'université de Pittsburgh comme traitement pour les troubles bipolaires de type I, la TIPARS comprend trois éléments principaux : une thérapie interpersonnelle, une thérapie d'aménagement des rythmes sociaux et une psychoéducation. Ce chapitre a pour ambition de décrire et de détailler les principaux éléments constitutifs de cette psychothérapie, en incluant notamment de manière brève les concepts et stratégies de la thérapie interpersonnelle (TIP), qui a été développée pour les troubles dépressifs. Enfin, ce chapitre décrit comment l'IPSRT a été adaptée en France sous l'appellation de TIPARS et ses applications dans le traitement des troubles bipolaires, tant aux États-Unis qu'en France.

THÉRAPIE INTERPERSONNELLE POUR LES DÉPRESSIONS ET DÉVELOPPEMENT DE L'IPSRT (OU TIPARS) POUR LES TROUBLES BIPOLAIRES

La thérapie interpersonnelle (TIP) est une psychothérapie brève et pragmatique. Elle a prouvé son

efficacité dans les états dépressifs et a fait l'objet de la publication d'un manuel par G. Klerman et al. [14]. Elle se pratique en 12 à 16 séances hebdomadaires et est fondée sur le lien indéniable existant entre les symptômes dépressifs et des altérations des relations interpersonnelles, sans préjuger du *primum movens* des anomalies. Ses bases se fondent sur la théorie biopsychosociale d'Adolf Meyer reprise par Harry Stack Sullivan et sur la théorie de l'attachement dans les liens relationnels de John Bowlby.

La thérapie interpersonnelle est structurée en trois phases distinctes. La phase initiale de 3 ou 4 séances a pour objectif l'acceptation du diagnostic et la reconnaissance des symptômes, l'acceptation du statut de malade dans un modèle médical, l'exploration des dysfonctionnements interpersonnels et la définition du domaine de travail pour la phase suivante. La phase intermédiaire de 7 ou 9 séances correspond au travail dédié dans un domaine de dysfonctionnement interpersonnel. Quatre domaines ont été définis : le deuil non résolu d'une personne chère, l'isolement ou le déficit relationnel, mais surtout les conflits interpersonnels et les changements ou transition de rôle. Ces deux derniers domaines sont les plus fréquents. Dans le deuil d'un être cher, le travail vise à explorer la période du deuil et compenser le manque de support affectif durant cette période et équilibrer l'appréciation de la vie avant et après le décès de la personne. Dans l'isolement, le travail vise à explorer les difficultés à établir et maintenir des relations interpersonnelles avec des liens affectifs. Dans les conflits

fréquents, le travail vise à déterminer le stade de conflit entre renégociation et dissolution de la relation, améliorer l'expression des affects et les techniques de communication. Enfin, dans les transitions de rôle issues de changements de situation (divorce, licenciement, retraite, maladie, etc.) le travail consiste à relativiser le rôle antérieur perçu comme idéal et à positiver le nouveau rôle. La phase terminale s'emploie à faire le bilan de la thérapie, l'acceptation de la fin du traitement et la prévention des récurrences.

Différentes techniques sont employées, clarification des affects, interprétations, analyse de communication relationnelle, analyse décisionnelle, jeux de rôle. Elles sont centrées sur les problèmes relationnels. Mais le style constitutif fondamental de la thérapie interpersonnelle est l'interrogation socratique qui vise à mettre en lien en permanence les symptômes thymiques avec les difficultés relationnelles [14, 20]. Son efficacité a été largement démontrée dans les états dépressifs majeurs, y compris chez le sujet âgé et l'adolescent (bien que ses indications soient plus larges) [20].

Les enjeux pronostiques du trouble bipolaire, l'évolutivité du trouble et sa cyclicité chronobiologique, l'importance de l'observance dans le traitement au long cours, les conséquences psychosociales des manifestations, corrélées avec le peu de psychothérapie au long cours dans les manifestations maniaco-dépressives, ont conduit certaines équipes (le mérite en revient à l'école de Pittsburgh), à développer une forme de psychothérapie élargie et adaptée au trouble bipolaire. En effet, il ne s'agit pas uniquement de traiter les épisodes dépressifs, majeurs et intenses, mais d'envisager la prévention de ces épisodes ainsi que la prévention de la cyclicité et donc des épisodes d'excitation, et donc d'envisager la maintenance psychothérapique et la prophylaxie [10]. Les troubles bipolaires présentent en effet un risque de récurrence très élevé et une morbidité (incluant les symptômes sub-syndromiques) très importante, corrélée avec le mauvais fonctionnement social et relationnel.

La justification d'une psychothérapie complémentaire dans les troubles bipolaires obéit à la nécessité de compléter le traitement médicamenteux en visant à optimiser la résolution des épisodes, la diminution des rechutes, l'observance médicamenteuse, la résolution des facteurs de stress précipitant des épisodes (relationnels, addictifs, chronobiologiques) et la lutte contre les conséquences néfastes du trouble (Tableau 65-I).

Ellen Frank et ses collègues de l'école de Pittsburgh, sensibilisés aux thérapies interpersonnelles depuis le début des années 1980, ont développé à partir de

TABLEAU 65-I. – Justification d'une psychothérapie complémentaire dans les troubles bipolaires.

Diminuer le taux élevé de rechutes et l'accélération de la cyclicité
Améliorer l'observance médicamenteuse
Améliorer la gestion des événements interpersonnels et sociaux qui sont souvent déclencheurs d'épisodes maniaques, dépressifs ou mixtes
Compléter le traitement des épisodes
Améliorer l'hygiène de vie et lutter contre les co-morbidités addictives
Diminuer les conséquences dévastatrices sur les plans social, relationnel, familial et professionnel

1994 une thérapie interpersonnelle composite [4]. Celle-ci intègre, en sus de la thérapie interpersonnelle classique, d'une part des éléments cognitivo-comportementaux de régularisation des routines quotidiennes à partir de la mise en évidence de l'importance des synchronisateurs et désynchronisateurs chronobiologiques par l'équipe de T. Wehr [22] et, d'autre part, une partie psychoéducative sur les troubles bipolaires [6]. Il faut noter de surcroît un cinquième domaine défini par E. Frank dans la thérapie interpersonnelle qui est le deuil d'une bonne santé inclus dans le domaine du deuil pathologique dans un premier temps, puis séparé en un cinquième domaine. Cette thérapie est contractualisée et limitée dans le temps. Elle est prolongée fréquemment par une thérapie de maintenance. Elle est appelée IPSRT (*interpersonal and social rhythm therapy*) traduit en français par TIPARS (thérapie interpersonnelle et d'aménagement des rythmes sociaux) [20]. Le développement de l'IPSRT s'est fait progressivement avec deux publications initiales en 1994 [4] et 1997 [5] pour aboutir à une publication princeps en 2005 [7] ainsi qu'à un traité [6].

La grande étude publiée dans les *Archives General of Psychiatry* en 2005 [7] a eu pour objectif de comparer deux approches psychothérapiques, l'IPSRT d'une part et une prise en charge clinique intensive (*intensive clinical management* [ICM]), d'autre part dans les troubles bipolaires de type I. L'étude randomisée et contrôlée a présenté quatre bras de stratégies thérapeutiques : un bras d'IPSRT aiguë puis d'IPSRT de maintenance, un bras d'ICM aiguë et de maintenance, et deux bras croisés d'IPSRT aiguë suivi d'un ICM de maintenance et d'ICM aiguë suivi d'une IPSRT de maintenance, avec un suivi pendant 2 ans. 175 patients ont été inclus et suivis. Les résultats ont confirmés l'intérêt d'une stratégie

psychothérapique. Les patients ayant bénéficié d'une IPSRT aiguë ont montré une différence significative par rapport aux autres sur la durée de la période de rémission ($p < 0,01$), quel que soit le type d'intervention de maintenance. Les participants à l'IPSRT ont également montré une meilleure stabilisation des rythmes quotidiens ($p < 0,001$) et celle-ci a été corrélée avec la qualité de la durée de la rémission ($p < 0,05$). Finalement, deux grandes études contrôlées confirment ces résultats et l'intérêt de l'action prophylactique a été étendue également aux troubles bipolaires de type II [8]. L'étude STEP-BD a porté sur 293 patients souffrant d'un trouble bipolaire I ou II et a montré l'efficacité de trois types de psychothérapies en 30 séances sur 9 mois dans les troubles bipolaires : les thérapies cognitivo-comportementales, les thérapies focalisées familiales et l'IPSRT ou TIPARS [16]. Enfin, l'équipe de Pittsburgh a aussi mis en évidence l'accélération nette de l'amélioration dans le fonctionnement occupationnel des patients [9].

La version française développée depuis 2005 a repris l'ensemble des points de l'IPSRT avec quelques modifications. La plus importante est l'autonomisation du deuil d'une bonne santé par rapport au domaine des deuils pathologiques, que nous préférons appréhender sous l'aspect de deuil d'un avenir indemne et plus exactement sous l'acceptation de la bipolarité, donc d'une pathologie médicale au long cours, et doit faire l'objet systématique d'une partie de la psychothérapie. Par ailleurs, la version française de la TIPARS met l'accent sur la contractualisation sur 6 mois avec 24 séances hebdomadaires (8 en phase initiale, 12 en phase intermédiaire et 4 en phase de terminaison) en aigu et la terminaison de la thérapie avant la phase de maintenance sans durée définie. Enfin les auto-évaluations et quantifications ont été adaptées et simplifiées dans la version française.

BASES THÉORIQUES DE LA TIPARS

Les troubles bipolaires, au-delà d'une vulnérabilité génétique à hérédité complexe, ne font pas encore l'objet d'une théorie neurobiologique unifiée. Cependant une des données les plus robustes est l'aspect de déséquilibre et d'instabilité des systèmes neurobiologiques entre eux accompagné d'une variation chronobiotique de ce déséquilibre [15, 23]. Les neuromédiateurs impliqués dans les troubles bipolaires (sérotonine, noradrénaline, dopamine, GABA), mais également dans les stress, sont impliqués dans les

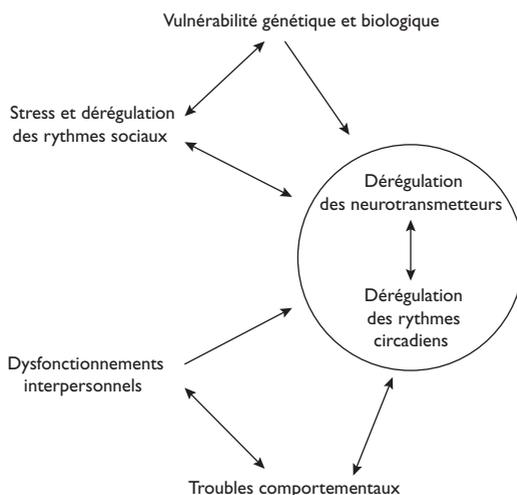


FIGURE 65-1. – Modèle intégré physiopathologique pour les troubles bipolaires dans le cadre de la TIPARS [5].

systèmes chronobiologiques (c'est-à-dire les horloges biologiques) et notamment le système circadien [16, 17]. L'instabilité est un dysfonctionnement fondamental dans les troubles bipolaires, comme en témoignent les profils évolutifs des troubles. Elle se retranscrit notamment dans les anomalies du sommeil et de l'alternance veille-sommeil tant dans la dépression que dans la manie (Figure 65-1). Cette instabilité rythmique est considérée comme un facteur de risque important pour le développement et le maintien des troubles de l'humeur [15].

Ces anomalies des rythmes circadiens et de l'alternance veille-sommeil sont sous-tendues par des anomalies génétiques qui s'expriment dans les troubles bipolaires [3, 17, 18]. Des stigmates clairs ont été retrouvés chez les patients bipolaires tels que rythmes du sommeil perturbés avec insomnie [11], « hypersomnie » [13] et fragmentation des rythmes [12]. Or les rythmes circadiens et l'alternance veille-sommeil sont soumis à d'autres synchronisateurs, internes et externes, souvent altérés également dans les épisodes thymiques : température centrale, sécrétion de cortisol, de TSH (hormone de stimulation thyroïdienne), de mélatonine et enfin la luminosité extérieure. Ce dernier synchronisateur, très important, « donneur de temps » ou *Zeitgeber*, est très puissant. Cependant dans nos sociétés, surtout en milieu urbain, les facteurs sociaux comme les temps de travail, les repas, les programmes de divertissement et de télévision

ont de plus en plus d'influence sur les rythmes circadiens. Ceux-ci peuvent renforcer éventuellement la régulation et la synchronisation circadienne et être de véritables *Zeitgebers*, mais ils peuvent aussi être à l'origine d'une désynchronisation majeure [1, 6]. Les désynchronisateurs ou *Zeitstörers* sont classiques : travail posté ou travail de nuit, vols transméridiens avec traversée de plusieurs fuseaux horaires, soirées festives accompagnées de consommation de substances psychoactives (café, alcool, toxiques illicites) [1, 2, 6]. De plus les rythmes quotidiens sont également en relation avec les événements interpersonnels. Les conflits peuvent être des désynchronisateurs temporels puissants, de même que la naissance d'un enfant imposant un changement de rôle et l'adaptation au rythme propre du nouveau-né pour ses soins indispensables, ou encore le mariage avec un partenaire dont les rythmes de vie sont radicalement différents ou enfin la perte d'un emploi qui fait disparaître la nécessité des horaires de travail ou, à l'opposé, la nécessité de rendre un travail dans des délais très courts.

L'ensemble des situations de stress et des événements de vie stressants peuvent déréguler fortement les rythmes sociaux de vie, les routines quotidiennes,

et ainsi risquer de révéler une désynchronisation biologique, en fonction de la flexibilité plus ou moins grande des horloges biologiques et leur facilité au dérèglement. Il est évident que l'ensemble des situations interpersonnelles dans les quatre grands domaines de la thérapie interpersonnelle peut correspondre soit à la disparition de *Zeitgebers* soit à la survenue de *Zeitstörers*. Il semble exister un lien fort entre les dysfonctionnements relationnels et interpersonnels, les stress occasionnés par ces dysfonctionnements, les rythmes sociaux et leurs altérations et la désynchronisation biologique et l'apparition de symptômes thymiques (Figure 65-2) comme le mentionne E. Frank [6]. Le principe thérapeutique de la TIPARS est de mettre en lien, par l'interrogation socratique, les événements relationnels de vie récents avec les modifications des rythmes quotidiens et les symptômes.

Les objectifs de la TIPARS sont donc de résoudre les dysfonctionnements interpersonnels, d'aménager les rythmes sociaux et les routines quotidiennes et de faire le deuil d'un avenir indemne ou d'accepter une condition médicale au long cours, en liant les rythmes, les difficultés de relations interpersonnelles et les variations de l'humeur (Tableau 65-II).

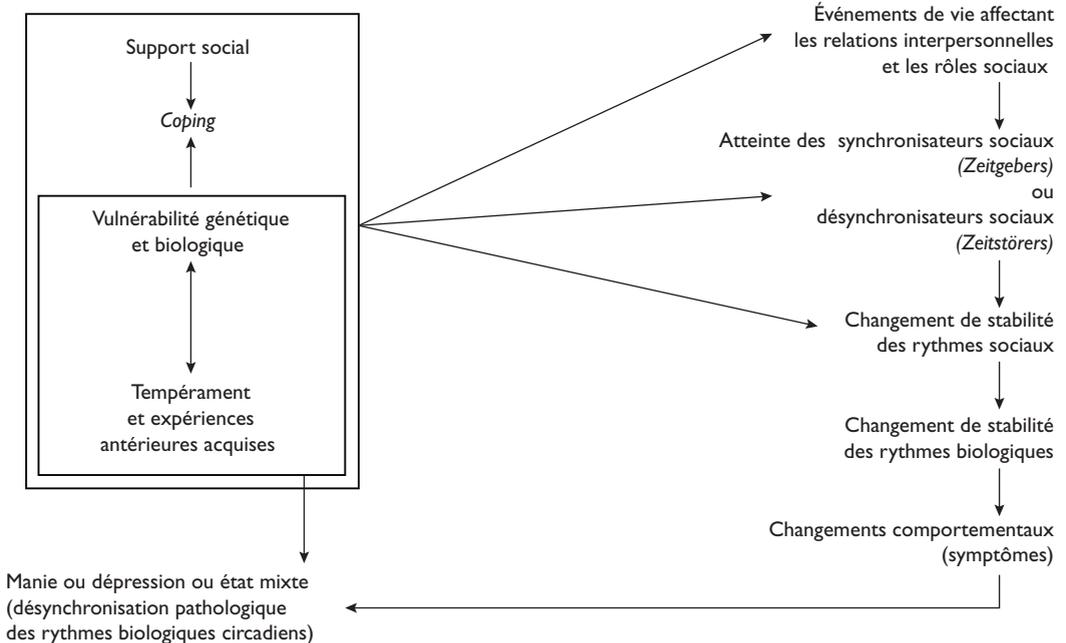


FIGURE 65-2. – Modèle intégré de désynchronisation circadienne dans le cadre de la TIPARS [1, 5].

TABLEAU 65-II. – Objectifs de la TIPARS

1. Délivrer une psychoéducation sur les troubles bipolaires et leurs traitements
2. Aménager les rythmes sociaux
 - Lier événements de vie, rythmes quotidiens et variations thymiques
 - Mesurer les rythmes quotidiens
 - Régulariser les rythmes quotidiens
 - Équilibrer la balance entre activités/stimulations et repos/apaisement
3. Accepter une pathologie médicale au long cours ou « faire le deuil d'un avenir indemne »
4. Résoudre les dysfonctionnements interpersonnels
 - Lier événements de vie, dysfonctionnements interpersonnels et variations thymiques
 - Focaliser le travail psychothérapeutique sur un domaine défini avec le patient de difficultés interpersonnelles (deuil pathologique, changement de rôle, conflits interpersonnels, déficit relationnel)

DÉROULEMENT DE LA TIPARS

Par définition la TIPARS est une forme aménagée de thérapie interpersonnelle (TIP) pour les troubles bipolaires. Elle obéit donc aux principes généraux de la thérapie interpersonnelle. Elle est courte et limitée, avec la possibilité de sessions de maintenance. C'est une thérapie contractualisée, avec une politique définie avant la thérapie. Elle intègre l'information sur

TABLEAU 65-III. – Modalités de la TIPARS.

- Intégrer la psychoéducation sur le trouble bipolaire
- Contractualiser la TIPARS, avec souplesse et flexibilité
- Définir une durée moyenne de thérapie d'environ 6 mois
- Débuter la thérapie dès que possible au cours de l'épisode aigu (maniaque, mixte ou dépressif), mais avec flexibilité sur la durée des séances et le nombre des séances, surtout initiales
- Moduler les objectifs en fonction de la phase de la pathologie (aiguë ou de stabilisation)
- Conférer un statut de patient
- Accepter de présenter une pathologie médicale récurrente et accepter les contraintes sanitaires ou « faire le deuil d'un avenir indemne »
- Procéder selon une maïeutique socratique
- Lier variations thymiques, événements de vie, dysfonctionnements interpersonnels et désynchronisation des rythmes circadiens
- Contractualiser le domaine de travail interpersonnel
- Utiliser interprétations, évaluations, clarification, relaxation, jeux de rôle, tâches à la maison, analyse décisionnelle, résolution de problème, analyse de communication

la maladie et l'acceptation du diagnostic et du statut de patient. Elle comprend une phase initiale, une phase intermédiaire et une phase de terminaison. Elle procède selon la maïeutique socratique et utilise différentes méthodes. Elle constitue donc une thérapie éclectique avec des interprétations, des évaluations, des tâches à la maison, des jeux de rôle, des clarifications, des analyses décisionnelles, des résolutions de problème et des analyses de la communication. Le déroulement des séances reprend certaines procédures formalisées répétitives. Ses modalités (Tableau 65-III) comprennent en outre un ajustement quant à l'initiation de la thérapie en fonction du début de la prise en charge du patient et de son état clinique, et surtout une flexibilité liée à l'état clinique plus importante que dans la TIP classiques des états dépressifs.

Dans la version française, nous avons proposé un canevas du déroulement de la TIPARS selon une planification sur 6 mois. Il nous semble important de s'appuyer sur ce type de planification et de ne pas trop y déroger, sous peine de perdre la notion de psychothérapie brève, structurée, avec un impératif de temps qui suggère au patient un rythme de

TABLEAU 65-IV. – Planification de la TIPARS (base sur 6 mois).

<i>Déroulement des séances et objectifs respectifs</i>	<i>Nombre de séances hebdomadaires</i>
<i>Phase initiale (2 mois)</i>	
Biographie, histoire du trouble et traitements antérieurs	2
Psychoéducation sur les troubles bipolaires	2
Évaluation des rythmes sociaux	1
Cercle de proximité	1
Inventory interpersonnel	2
<i>Phase intermédiaire (3 mois)</i>	
Deuil d'un avenir indemne et acceptation des contraintes de la bipolarité	2
Aménagement des rythmes sociaux	3
Travail spécifique dans l'un des domaines interpersonnels	7
<i>Phase finale (1 mois)</i>	
Bilan de l'aménagement des rythmes	1
Bilan du travail interpersonnel	1
Acceptation de la terminaison et contractualisation éventuelle d'une thérapie de maintenance	2
<i>Phase de maintenance (durée à contractualiser)</i>	Mensuelle ou nouveau module
Prolongation et renforcement des acquis	module

progression et surtout une date limite de soins, qui permet de scander la prise en charge et de favoriser l'acceptation de cette prise en charge médicale au long cours (Tableau 65-IV).

Phase initiale

La phase initiale de la TIPARS doit débiter dès que possible durant l'épisode aigu. En fait, les études démontrent que le traitement de la phase aiguë est le plus important : l'assignement à la phase aiguë de l'IPSRT était associé avec un temps significativement plus prolongé en rémission durant la phase de maintien sur une période de 2 ans, indépendamment de la forme de psychothérapie de maintenance ultérieure [7]. En fonction de l'intensité sémiologique de l'épisode et de son type, la psychothérapie peut être décalée (manie intense ou délirante, dépression bipolaire mélancolique stuporeuse ou délirante). Les premières séances peuvent être brèves et focalisées simplement sur les symptômes, en fonction de la clinique. Il est possible de démarrer la TIPARS en dehors d'un épisode aigu. Dans ce cas-là, la tâche est souvent plus simple pour recueillir l'histoire de la maladie, les différents traitements entrepris, les événements de vie et les difficultés relationnelles, mais la motivation au changement est moindre. En revanche, pour lier les désynchronisations circadiennes, les dysfonctionnements interpersonnels et les symptômes thymiques, il faut s'appuyer sur l'épisode thymique le plus récent.

Les objectifs de la phase initiale sont les suivants : établir un inventaire précis de l'évolution du trouble et des réponses aux traitements antérieurs éventuels, lister les symptômes thymiques mais aussi co-morbides (conduites addictives, troubles anxieux), lister les rythmes circadiens et leurs altérations, lister les événements de vie, lier les symptômes aux événements de vie et aux modifications des rythmes circadiens, conférer un statut de patient, informer sur la bipolarité, établir un cercle de proximité et identifier le domaine de dysfonctionnement interpersonnel.

D'emblée, il faut lister les symptômes de l'épisode en cours ou de l'épisode le plus récent, ainsi que les événements de vie en lien avec l'épisode et les rythmes circadiens et leurs modifications. Il est possible d'obtenir des informations complémentaires de la part de l'entourage, avec l'accord de l'intéressé(e). Il peut être utile d'obtenir également le schéma d'apparition des symptômes, qui varie énormément d'un patient à l'autre, mais qui est caractéristique de chaque patient.

Il est très intéressant de lier d'emblée les modifications de rythmes, les difficultés relationnelles et les symptômes.

Dès les premières séances, il faut établir la biographie du sujet, les événements de vie notamment récents qui précèdent l'épisode en cours, l'histoire de la maladie et la réponse éventuelle à des traitements antérieurs. Une manière très utile de procéder dans la formulation du cas individualisé est d'établir un diagramme d'histoire de la maladie. La construction de ce diagramme doit s'établir à partir du moment actuel puis remonter le temps. À partir d'une ligne chronologique, il faut mentionner les épisodes maniaques, hypomaniaques, mixtes, sub-dépressifs et dépressifs majeurs. Il faut mentionner les événements de vie importants, et mentionner également les traitements éventuels. Ce diagramme peut être établi en entretien mais, dans certains cas, il est possible de demander au patient de l'établir au domicile, entre les séances, avec l'aide éventuelle de son entourage.

Statut de patient et psychoéducation

Au terme de ce travail, il faut conférer un statut de malade au patient, au sens de T. Parsons [19]. Ce statut ne renvoie qu'aux épisodes et non à la durée totale de la vie de l'intéressé(e). Le principe est que l'on est malade lorsque l'on présente des symptômes et que, entre les épisodes, on est simplement vulnérable, avec éventuellement des séquelles des épisodes, mais on n'est pas malade stricto sensu. Ce statut de patient sous-entend qu'une personne malade est exemptée d'un certain nombre d'obligations sociales (et professionnelles). Le patient est également dispensé de certaines responsabilités, à commencer par la responsabilité de sa maladie ; une personne malade a le droit de recevoir de l'aide de la part des autres, en contrepartie, elle doit accepter cet état de fait et participer aux soins pour obtenir la rémission ou le rétablissement.

Une information sur la maladie et sur les objectifs de la prise en charge thérapeutique doit être délivrée au patient. Cette information porte sur l'épidémiologie des troubles bipolaires, sur les symptômes des épisodes (manie et hypomanie, dépression, états mixtes et symptômes précoces de rechute), sur les risques évolutifs, sur la vulnérabilité génétique et biologique, sur les stress déclencheurs, sur les modalités évolutives. Celle-ci peut également s'appuyer sur des fascicules (bibliothérapie) remis aux patients. Elle aborde aussi les risques de co-morbidités, tant psychiatriques que somatiques. L'information doit évoquer les rythmes

circadiens, leurs synchronisateurs (routines quotidiennes, hygiène de vie, etc.) et leurs désynchronisateurs (*jet-lag*, conduites festives, addictions, nécessités professionnelles, etc.). Enfin l'information doit porter aussi sur les traitements médicamenteux et psychothérapeutiques et les stratégies de recours aux soins.

Évaluation des rythmes sociaux

Durant la deuxième partie de la phase initiale, l'accent doit être mis sur l'aménagement des rythmes circadiens. Il faut examiner les rythmes quotidiens, les causes de rupture de ces rythmes, informer sur les synchronisateurs sociaux, et biologiques (hygiène de vie, évitement de certains stimulants comme le café, le tabac et certains produits illicites) et les désynchronisateurs sociaux et biologiques. Il est très utile de confier une évaluation abrégée des rythmes sociaux (*social rhythm metric* [SRM]) au patient avec pour tâche au domicile de remplir cette évaluation qui renforce la prise de conscience de l'importance du respect des routines quotidiennes (Figure 65-3). Cette évaluation abrégée des rythmes sociaux réalisée hebdomadairement constitue l'épine dorsale de la TIPARS sur le plan chronobiologique ; elle est examinée à chaque session par le thérapeute. Dans cette évaluation abrégée, le patient doit définir avec le thérapeute l'heure optimale de lever, plus ou moins 15 minutes, l'heure du premier contact avec autrui (pour les personnes vivant seules), l'heure de démarrage de l'activité, là aussi avec une fenêtre d'une demi-heure, l'heure du dîner et l'heure du coucher et noter jour par jour ses horaires. L'accent est mis sur le démarrage du matin car il s'agit des meilleurs synchronisateurs de l'alternance veille-sommeil. Au-delà du premier aspect de fixation des horaires optimaux des routines quotidiennes, l'intérêt porte aussi sur le lien à établir avec les variations de l'humeur, jour après jour, ainsi que sur les événements de vie sur le plan relationnel (dispute, isolement, conflit, difficulté dans un nouveau rôle social ou relationnel, etc.).

L'évaluation des variations de l'humeur est fondamentale. Une tâche à domicile très importante, à la fois pour la prise de conscience des troubles et de leurs liens avec les cycles circadiens et les événements, est de compléter et de renseigner une évaluation hebdomadaire des variations de l'humeur (Figure 65-4). Cette évaluation hebdomadaire facilite le lien avec les rythmes et les événements interpersonnels et doit être poursuivie tout au long de la thérapie. Elle peut servir de base à l'initiation de chacune des séances.

Évaluation des dysfonctionnements interpersonnels

La terminaison de la phase initiale doit inclure l'inventaire interpersonnel, comme dans la dépression, et la définition du domaine de dysfonctionnement interpersonnel. L'utilisation du cercle de proximité est très utile. Il faut demander au patient symbolisé par une croix au centre d'une feuille de mentionner toutes les relations actuelles dans lesquelles il se sent impliqué émotionnellement, de manière positive ou négative. Le patient doit les positionner de manière plus ou moins proche ou éloignée sur des cercles concentriques (Figure 65-5). Il laisse parfois apparaître plus fréquemment que dans les dépressions unipolaires une rareté des contacts interpersonnels importants et donc un isolement ou un déficit interpersonnel souvent lié à une lassitude et une rupture des liens dues aux épisodes antérieurs. Il peut d'ailleurs être utile de tenter d'établir un cercle de proximité rétrospectif quelques années auparavant et de noter les ruptures relationnelles survenues entre-temps.

Chaque relation doit être explorée selon les modalités propres à la thérapie interpersonnelle comme dans la dépression (antériorité de la relation, qualité de la relation, rythme des rencontres, influence de la relation sur le moral, influence du moral et de l'humeur sur la qualité de la relation, aspects positifs et négatifs de la relation, aspects à préserver dans cette relation et aspects à modifier). Cette exploration concernant chacune des relations se fait toujours de manière très concrète, avec des exemples pratiques de la vie quotidienne, en posant des questions qui permettent de mesurer les aspects positifs et négatifs. Au terme de ce travail, le domaine de dysfonctionnement interpersonnel doit pouvoir être défini dans l'un des quatre domaines suivants : conflit interpersonnel, deuil non résolu, changement de rôle, ou déficit et isolement interpersonnel. Dans le cadre des troubles bipolaires, les difficultés relèvent souvent de plusieurs domaines, difficultés parfois accumulées durant les phases antérieures de la maladie. Pour autant, il faut définir un domaine interpersonnel dans lequel travailler avec le patient. Le thérapeute doit accepter le domaine reconnu et défini par le patient, même s'il pense que la problématique se situe dans un autre domaine. Cette définition du domaine peut faire l'objet de négociations avec le patient, mais ce dernier reste maître de la décision finale. Il est cependant possible durant la phase intermédiaire d'infléchir le travail par accord commun du thérapeute et du patient.

Semaine du :
au :

Consignes :
Inscrivez l'heure à laquelle vous souhaiteriez idéalement faire ces activités quotidiennes
Indiquez le jour de la semaine dans chaque colonne (lundi, mardi, mercredi ...)
Notez l'heure à laquelle vous avez réellement fait ces activités chaque jour
Indiquez si des personnes ont été impliquées dans l'activité : 0 = seul(e) ; 1 = autre personne présente ; 2 = autre(s) personne(s) motivante(s)

ACTIVITÉ	HEURE IDÉALE	JOUR 1		JOUR 2		JOUR 3		JOUR 4		JOUR 5		JOUR 6		JOUR 7	
		HEURE	Pers	HEURE	Pers	HEURE	Pers	HEURE	Pers	HEURE	Pers	HEURE	Pers	HEURE	Pers
Lever															
1 ^{er} contact avec une personne															
Début d'une activité															
Dîner															
Coucher															
Évaluation de l'humeur entre -5 et +5 -5 = très déprimé +5 = très euphorique															
Évaluation du niveau d'énergie entre -5 et +5 -5 = très lent et fatigué +5 = très énergique, actif															
Événement marquant relationnel															

Humeur : -5 = très déprimé, 0 = normal, +5 = très euphorique Énergie : -5 = très lent et fatigué, 0 = normal, +5 = très énergique et actif
Nom et prénom :

FIGURE 65-3. — Évaluation abrégée des rythmes sociaux [5].

Consignes :
 Notez chaque jour et chaque demi-journées le niveau de votre humeur en sachant que :
 +5 (maximum d'exaltation et d'euphorie), -5 (maximum de dépression, d'abattement et de tristesse très profonde)
 et 0 ou euthymie correspond à un état neutre et un moral normal.
 Notez également si un événement relationnel particulier est survenu dans la journée (comme une dispute ou une rencontre très agréable par exemple)
 Enfin, notez aussi si vous avez respecté les horaires définis du lever et du démarrage d'une activité le matin, et le soir l'horaire du repas et du coucher

Semaine du :
 au :

	Lundi		Mardi		Mercredi		Jeudi		Vendredi		Samedi		Dimanche	
	matin	soir	matin	soir	matin	soir	matin	soir	matin	soir	matin	soir	matin	soir
+5														
+3														
+1														
Euthymie														
-1														
-3														
-5														
Événement de vie (sociofamilial ou professionnel)														
Respect ou non des horaires définis														

Nom et prénom :

FIGURE 65-4. – Évaluation hebdomadaire des variations de l'humeur.

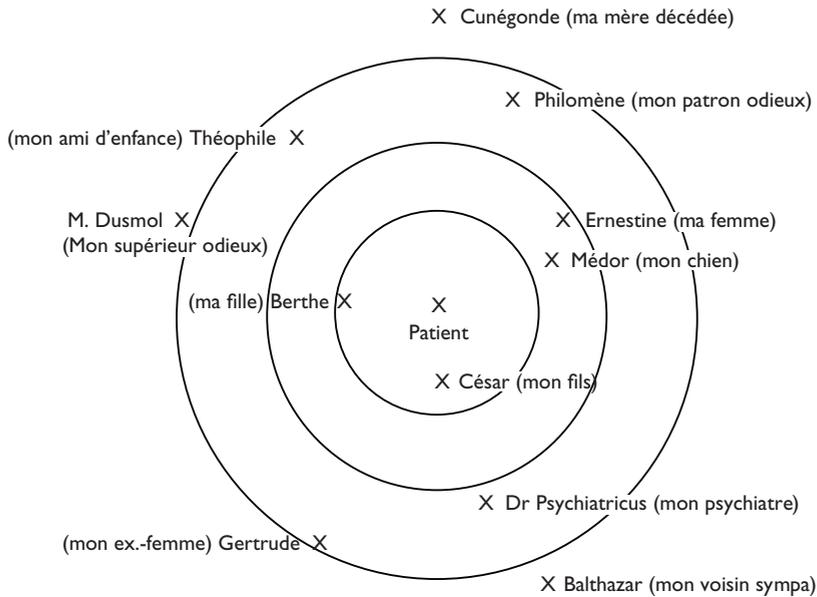


FIGURE 65-5. – Inventaire interpersonnel : exemple de cercle de proximité.

Enfin il est possible de compléter cette phase initiale par l'établissement d'un génogramme familial, avant ou après l'inventaire interpersonnel.

Phase intermédiaire

Cette phase intermédiaire comprend trois axes de travail fondamentaux : l'acceptation de la bipolarité, l'aménagement des rythmes sociaux et des routines quotidiennes, et la thérapie interpersonnelle proprement dite dans un des quatre domaines.

La distinction entre la version originale de l'IPSRT et la version française TIPARS que nous proposons est d'individualiser le deuil d'une bonne santé que nous préférons aborder sous l'aspect de l'acceptation d'une prise en charge, dans une approche plus positive. La version américaine d'E. Frank [6] l'a défini comme un cinquième domaine, tout en reconnaissant que ce deuil symbolique est appréhendé en thérapie interpersonnelle orthodoxe comme un changement de statut et non un deuil. Devant cette ambiguïté, et compte tenu de l'importance d'un engagement thérapeutique, d'une bonne observance médicamenteuse, d'une nécessité de suivi et de prévention de récurrences thymiques, l'acceptation d'une pathologie médicale au long cours (la bipolarité) doit être une composante intrinsèque de

la TIPARS. Elle doit même être la première tâche à accomplir durant cette phase du traitement. Elle est d'autant plus essentielle que le patient est jeune, en début de maladie et qu'il a tendance à attribuer ses fluctuations thymiques comme des conséquences d'événements intercurrents.

Acceptation d'une prise en charge au long cours

L'acceptation de la bipolarité doit être, comme toujours dans la thérapie interpersonnelle, envisagée de manière positive. Il faut tout d'abord explorer les émotions relatives au diagnostic de bipolarité. Celles-ci peuvent parfois renvoyer le patient à des secrets familiaux. Il faut ensuite envisager la bipolarité et ses conséquences. Par exemple, le patient doit faire le deuil d'un travail de navigant dans une compagnie aérienne ou d'une autre activité imposant des déplacements internationaux, ou doit faire le deuil d'un travail posté ou imposant des horaires de nuit. Il peut avoir à demander un aménagement de ses horaires de travail, avoir alors à quitter une équipe professionnelle, et se réorienter. Il doit envisager de planifier certaines tâches professionnelles en évitant des travaux pressants de dernière minute, ou renoncer à la préparation de certains examens ou concours qui le mettraient en danger. Chez les femmes, il existe

des possibilités et des aménagements qui peuvent permettre d'envisager les étapes cruciales, telles que la grossesse et le post-partum.

Le corollaire de ces aménagements et de l'acceptation de la bipolarité est la restauration de l'image de soi. L'absence de responsabilité dans une maladie dont les composantes génétiques et biologiques doivent être rappelées. Les aspects positifs de la vulnérabilité bipolaire doivent être évoqués : sensibilité aux autres, sensibilité artistique et créativité par exemple. Il est aussi possible d'évoquer tous les personnages célèbres (écrivains, musiciens, peintres, poètes, hommes politiques) suspectés d'avoir présentés des troubles bipolaires. L'ensemble des stratégies vise à relativiser les aspects négatifs qu'impose l'acceptation de la bipolarité et à repérer les aspects positifs qu'il pourrait y avoir dans l'avenir. Cela impose de faire le deuil d'une santé parfaite et d'un avenir inconscient et insouciant. La redéfinition des objectifs existentiels et la prise en considération d'un suivi médical ont pour but d'améliorer le pronostic global.

Aménagement des rythmes sociaux

L'aménagement des rythmes sociaux constitue le deuxième objectif majeur de la phase intermédiaire. Il faut encourager le patient à établir l'évaluation abrégée des rythmes sociaux et repérer avec lui quels sont les rythmes les plus instables, tout en liant ces irrégularités avec les fluctuations thymiques et les difficultés interpersonnelles. Le travail consiste ensuite à définir avec le patient des objectifs raisonnables de changement dans ses rythmes sociaux et le délai pour y parvenir. Il faut d'abord rechercher avec le patient les événements déclencheurs de modification des rythmes et routines quotidiennes : disparition des *Zeitgebers* ou apparition de *Zeitstörers*. Par exemple il faut repérer avec lui, à l'aide de l'évaluation abrégée des rythmes, les événements de surstimulation émotionnelle, affective, intellectuelle ou comportementale qui altèrent le sommeil et le rythme veille-sommeil : concerts, réceptions, sorties amicales, lectures, cinémas, travail à rendre dans des délais courts, rencontres relationnelles impliquant un désir affectif ou suscitant une promotion professionnelle ou à l'opposé un licenciement, ou encore la maladie d'un proche (un enfant par exemple) imposant une veille. Il faut également repérer les désynchronisateurs tels que le travail posté, des vacances,

un changement de travail et de responsabilité ou un licenciement, un voyage transméridien. Il ne faut pas omettre la consommation de produits psychoactifs (notamment alcool ou cannabis) et leur impact sur les routines quotidiennes. Il faut ensuite relier ce repérage aux variations de l'humeur, toujours par un questionnement socratique (par exemple : avez-vous constaté une modification de votre moral après cette rencontre qui vous a fait miroiter une promotion professionnelle en même temps que vous vous êtes réveillé beaucoup plus tôt ? et lorsque votre moral est très bon, avez-vous remarqué des changements dans vos habitudes quotidiennes ? Vous levez-vous beaucoup plus tôt et faites-vous beaucoup plus de choses en modifiant vos horaires ?). Il faut attendre que le patient identifie de lui-même les changements, mais parfois certaines suggestions sont utiles, surtout au début. Au terme de cet inventaire, avec l'aide de l'évaluation abrégée (SRM), il faut fixer avec le patient des changements selon des objectifs raisonnables [21]. Par exemple, dans le cas de mauvaises routines quotidiennes avec de forts décalages, il faut proposer une heure de réveil qui tend progressivement vers une heure optimale de réveil avec un décalage d'une demi-heure de l'heure du lever par semaine pour arriver progressivement à l'horaire voulu. Face à certains désynchronisateurs prévisibles, il faut élaborer des stratégies d'adaptation (prendre un hypnotique à utiliser pendant 3 ou 4 jours après un décalage horaire dû à un voyage par exemple ou prévoir un emploi du temps avec des plages de repos lors d'un changement de travail prenant). Ainsi, lorsque l'humeur s'infléchit vers la lassitude et la démoralisation, il est intéressant de renforcer le respect des rythmes, surtout matinaux, et l'activation comportementale dans les activités physiques.

Parfois un focus particulier est mis sur l'hygiène de sommeil dans cette approche chronobiologique. Même si le sommeil n'est qu'une manifestation de l'organisation circadienne, ses altérations sont particulièrement problématiques chez les patients bipolaires. Dans cette perspective, le thérapeute doit informer le patient sur les bienfaits du sommeil : régularisation de la tension artérielle, synthèses protéiques et réparations biologiques, réduction des réactions inflammatoires, effets favorables sur la mémorisation, etc. La régularité du coucher et du lever est donc encouragée avec le détail des principes d'une bonne hygiène de sommeil (Tableau 65-V). Le but est d'acheminer les patients vers une moyenne de 7 à 9 heures de sommeil, en sachant que l'heure d'endormissement des

TABLEAU 65-V. – Principes d'une bonne hygiène de sommeil.

1. Ne rester au lit que le temps de sommeil
2. Se lever tous les jours à la même heure, y compris le week-end
3. Faire de l'exercice physique durant la journée, ce qui améliore le sommeil, mais ne pas en faire le soir durant les 4 heures avant le coucher
4. La chambre doit être confortable, sans lumière ou bruit gênants
5. La température de la chambre doit être modérée, entre 16 et 19 °C
6. Ne pas aller se coucher en ayant très faim
7. Ne pas aller se coucher après un repas trop copieux
8. Restreindre l'absorption de liquides le soir pour éviter d'être dérangé(e) durant la nuit par des mictions impérieuses
9. Éviter l'alcool le soir qui perturbe la qualité du sommeil
10. Éviter les stimulants comme le café, le thé ou le tabac
11. En cas de soucis, prendre un peu de temps durant la soirée pour les écrire et les clarifier, ce qui évitera de trop les ressasser lors de l'endormissement
12. La chambre doit être réservée au sommeil ou à l'activité sexuelle
13. Aucune autre activité n'est autorisée dans la chambre : repas, travail, télévision, etc.
14. Éviter une lumière brillante dans la chambre le soir : ordinateur, télévision, lampe halogène, qui modifie les sécrétions endocriniennes nocturnes
15. Ne pas regarder le réveil lors de l'endormissement ou au cours de la nuit lors d'un réveil, car cela entraîne de l'anxiété et nuit au sommeil
16. Ne pas essayer de tomber de sommeil. Si le sommeil ne vient pas, se lever et faire une activité tranquille, hors de la chambre, dans une ambiance sereine, telle que lire un livre ennuyeux
17. Développer des routines d'endormissement
18. Éviter tout sommeil durant la journée : grasses matinées, siestes

patients bipolaires est plus tardive souvent que chez les sujets normaux.

Résolution des dysfonctionnements interpersonnels

Le troisième objectif majeur de la phase intermédiaire est classique dans les thérapies interpersonnelles puisqu'il s'agit de travailler dans un domaine particulier d'altération des relations interpersonnelles : conflits, deuil, changement de rôle, isolement [14, 20]. Les phases dépressives sont fréquentes et ont un poids important dans les troubles bipolaires de types I et II et la partie psychothérapie interpersonnelle est importante durant ces épisodes [22]. Une spécificité particulière aux patients bipolaires est la fréquence des conflits interpersonnels (et des changements de rôle) et les rejets consécutifs qui peuvent aboutir après un temps plus ou moins long à l'isolement. Il n'est pas toujours évident de choisir le domaine à travailler : celui du conflit, du changement de rôle ou celui de l'isolement. En général, il semble plus facile de travailler dans le domaine des conflits car les patients bipolaires qui souffrent d'isolement présentent beaucoup moins que les patients unipolaires de difficultés à

nouer des relations (et ont moins de défauts d'habileté sociale), mais sont chroniquement insatisfaits des relations et les rompent, ou alors celles-ci s'interrompent à cause de leur irritabilité. Leur isolement fait souvent suite à des conflits multiples.

Par ailleurs, peut-être parce qu'un élément central de l'hypomanie, de la dépression et du tempérament bipolaire est l'irritabilité, les conflits interpersonnels sont particulièrement présents. Le travail dans ce domaine reste classique avec peut-être une nuance par rapport à la TIP classique dans la dépression, car il faut souvent aborder plus d'une relation conflictuelle avec un patient bipolaire. Il est alors utile, dans la TIPARS, de choisir une relation familiale d'un côté et une relation professionnelle de l'autre (dont les attentes, la compréhension et la réciprocité sont différentes), sans aborder toutes les relations. Le travail s'articule autour de l'expression des émotions, des attentes respectives dans la communication, de l'analyse de la communication et des jeux de rôle, toujours à partir de situations concrètes et pratiques récentes.

Le travail dans le domaine du deuil pathologique ne diffère guère en TIPARS de la TIP classique pour la dépression, avec l'expression des émotions liées au

Phase finale ou de terminaison

décès au moment de celui-ci, l'aide au deuil, l'analyse des aspects positifs et négatifs de la vie avant et après le deuil. Une exception concerne la survenue d'un épisode maniaque au moment du décès. Cela suscite alors d'importantes perturbations dans le fonctionnement familial et le travail de deuil des autres membres de la famille. Il faut alors travailler aussi avec le patient sur l'impact du trouble bipolaire sur les événements eux-mêmes et travailler sur la culpabilité surajoutée. Enfin, le travail dans le domaine des changements de rôle est particulièrement crucial pour les patients bipolaires. En effet, il faut réussir la gageure de concilier la stabilité des rythmes sociaux avec le changement nécessaire qui est la base de la thérapie. De surcroît, les patients bipolaires présentent une plus grande instabilité maritale et professionnelle que la population générale. Ces changements entraînent des modifications des routines quotidiennes. La difficulté à faire face à une nouvelle situation se traduit souvent par un épisode bipolaire. Le trouble bipolaire peut aussi induire une difficulté à réagir et générer de la culpabilité, des récriminations et de l'amertume, accompagnée d'autodépréciation et d'idéalisation de la situation précédente.

Les techniques utilisées sont exactement les mêmes que dans la thérapie interpersonnelle classique pour les troubles dépressifs. Il faut cependant noter que les jeux de rôle sont plus facilement acceptés par les patients souffrant de troubles bipolaires. Les techniques s'appuient sur l'encouragement de l'expression des affects, la clarification, l'analyse décisionnelle, l'analyse de la communication, l'évaluation des rôles et des attentes, l'interprétation et bien sûr les jeux de rôle.

Selon la phase de la pathologie, l'épisode le plus récent et le lien avec les dysfonctionnements interpersonnels, le thérapeute a donc un travail de délimitation et de proposition de travail plus complexe que dans la TIP classique. Comme dans la TIP, la proposition de travail est orientée et doit être acceptée par le patient lui-même. Durant cette phase, la clarification ou le réexamen de l'inventaire interpersonnel aboutit parfois à un changement de domaine, tout en veillant à ce que cela ne se produise pas régulièrement. On peut proposer de terminer le travail entrepris dans un domaine et achever la TIPARS, puis envisager un module supplémentaire, la phase de maintenance ou une thérapie de quelques séances à distance.

Il existe une grande ambivalence sur la question de la fin de la thérapie interpersonnelle et l'aménagement des rythmes sociaux. Il s'agit d'une étape prévue dans les thérapies brèves, cependant le travail sur la prise en charge médicale au long cours est appelé à se poursuivre.

Il appartient à chaque thérapeute de prendre une option dans chaque cas. Il semble légitime d'envisager la poursuite de la TIPARS dans les cas sévères, avec des épisodes comprenant des éléments psychotiques, plus ou moins congruents à l'humeur, ou bien de multiples tentatives de suicide antérieures, ou encore avec des co-morbidités anxieuses importantes ou des addictions, ou des troubles instables ou enfin avec un mauvais niveau de fonctionnement initial et un faible support social et relationnel. Pour autant, le rythme des séances doit être espacé dans le cadre de la thérapie de maintenance. Cependant, si l'on souhaite respecter l'essence de la thérapie interpersonnelle, la dynamique d'amélioration psychothérapique et l'autonomisation du patient, il faut envisager une fin dans des délais raisonnables. Pour des raisons parfois pratiques (déménagement ou manque de ressources financières), la fin de la thérapie s'impose d'elle-même. Nous considérons, dans le cadre de la version française de la TIPARS, que celle-ci doit être une thérapie brève, structurée comme proposée ici sur 6 mois, sur une période de 5 à 8 mois. Elle doit donc automatiquement aboutir à une phase de terminaison. Cependant, elle peut être complétée ultérieurement par une phase de maintenance selon certaines modalités. La phase de terminaison nous semble indispensable.

Les objectifs de la phase de terminaison restent classiques : faire le point sur les progrès réalisés, accepter la fin de la thérapie et prévoir l'avenir.

Un fil conducteur durant la phase de terminaison consiste à mesurer les progrès globaux par rapport à l'histoire du trouble bipolaire. La reprise du diagramme de l'histoire de la maladie et sa prolongation durant la phase de thérapie est une bonne manière d'aider le patient à visualiser les progrès globaux accomplis, y compris s'il s'agit d'une simple rémission partielle. Une séance doit être consacrée aux progrès accomplis quant à la normalisation des routines quotidiennes, le respect de ces routines, le repérage des risques de désynchronisation soit par disparition des *Zeitgebers*, soit par apparition de *Zeitstörers*, et la stratégie à adopter dans ce domaine après la fin de la thérapie. Une autre séance doit être dédiée au bilan du

travail effectué dans un des domaines interpersonnels et sur l'amélioration obtenue, en lien avec les modifications de l'humeur et des rythmes sociaux. Enfin, deux séances doivent être réservées à l'acceptation de la terminaison de la TIPARS, la fin de la relation thérapeutique dans ce cadre en tant que relation interpersonnelle, le relais éventuel avec un autre thérapeute et comment utiliser à nouveau les stratégies apprises durant la TIPARS.

Durant ces séances peut être évoquée la nécessité de s'engager dans une thérapie de maintenance et la forme que celle-ci devrait prendre. En dehors d'une thérapie de maintenance, il semble légitime de proposer au patient une séance tous les 3 ou 4 mois pendant au moins un an pour établir un bilan à distance et clarifier peut être certains points de détail. Enfin, dans le cas où le patient serait insatisfait des résultats ou d'une amélioration peu significative, le thérapeute doit prendre la responsabilité de ce qui peut être vécu comme un échec, en s'attribuant une mauvaise indication de cette thérapie par rapport au patient, ou en s'attribuant une mauvaise conduite de la thérapie. Il doit, à l'opposé, positiver tous les progrès accomplis par le patient, aussi minimes soient-ils, ainsi que les changements que ce dernier a réussi à mettre en place, en attribuant bien sûr ces succès au patient lui-même.

MAINTENANCE

La question de la consolidation de la thérapie est débattue.

Dans le cadre de la version américaine IPSRT, la décision n'est pas tranchée. Pour autant, durant une thérapie prolongée sans réelle limite, l'école de Pittsburgh a proposé une forme originale et intéressante d'application avec une grande souplesse de différents modules en fonction des circonstances. Les modules proposés traitent de l'acceptation du diagnostic et des thérapies biologiques, de la psychoéducation, de la régularisation des rythmes sociaux et de la résolution des problèmes interpersonnels. L'idée est d'administrer les modules avec une grande flexibilité.

Dans le cadre de la version française TIPARS, nous souscrivons bien sûr aux propositions des initiateurs de cette thérapie avec toutefois quelques nuances. Il semble indispensable que la TIPARS soit initialement considérée comme une psychothérapie brève. Dans la TIPARS, nous proposons à la fin de la thérapie,

durant les deux dernières séances, de faire une pause d'au moins un à deux mois sans pour autant arrêter les soins médicaux et psychiatriques durant ce laps de temps. Puis nous proposons soit d'enclencher une thérapie de maintenance sous la forme d'une séance mensuelle, qui constitue une rupture nette du rythme thérapeutique et qui permet une distinction nette entre la thérapie brève et la thérapie de maintenance, soit alors de repartir sur une nouvelle TIPARS allégée de la phase initiale et réduite à 6 ou 12 séances, contractualisée, et focalisée sur un thème (psychoéducation, acceptation de la bipolarité, régularisation des rythmes sociaux, conflits, changements de rôles, isolement ou deuil) comme dans les modules de l'équipe de Pittsburgh.

CONCLUSION

Après le traitement médicamenteux de chaque épisode, il est légitime de proposer aux patients des prises en charge psychothérapeutiques complémentaires pour améliorer le pronostic, pour prévenir les rechutes et l'accélération de la cyclicité et diminuer l'impact des facteurs déclencheurs (relationnels mais aussi addictifs et biologiques). La TIPARS constitue une forme adaptée de TIP aux troubles bipolaires. Ses objectifs visent à résoudre les dysfonctionnements interpersonnels liés aux manifestations bipolaires, mais aussi à contrôler les routines quotidiennes et les désynchronisations biologiques ainsi qu'à permettre l'acceptation de la prise en charge médicale au long cours et la réévaluation des objectifs existentiels chez les patients. La TIPARS obéit aux règles de la thérapie interpersonnelle (contractualisée, limitée dans le temps, utilisant une méthode socratique, liant événements de vie, rythmes et symptômes et utilisant des techniques éclectiques). Sa formalisation est très récente, mais les résultats sont déjà très encourageants. La TIPARS propose une phase de maintenance complémentaire pour optimiser les résultats obtenus et fournir un soutien aux patients confrontés à une pathologie chronique et soumis aux aléas de la vie. De nouveaux développements de l'IPSRT sont en cours, avec trois principaux axes : une forme adaptée aux adolescents, une forme adaptée en thérapie de groupe, tant pour les patients ambulatoires qu'hospitalisés, et enfin une forme adaptée à certains patients bipolaires de type II en monothérapie.

RÉFÉRENCES

1. EHLERS CL, FRANK E, KUPFER DJ. Social Zeitgebers and biological rhythms. A unified approach to understanding the etiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1988, *45* : 948-952.
2. EHLERS CL, KUPFER DJ, FRANK E, MONK TH. Biological rhythms and depression : the role of Zeitgebers and Zeitstörers. *Depression*, 1993, *1* : 285-293.
3. ETAIN B, MILHIET V, BELLIVIER F, LÉBOYER M. Genetics of circadian rhythms and mood spectrum disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2011, *21 (Suppl. 4)* : S676-S682.
4. FRANK E, KUPFER DJ, EHLERS CL et al. Interpersonal and social rhythm therapy for bipolar disorder : intergrating interpersonal and behavioral approaches. *Behav Therap*, 1994, *17* : 143-146.
5. FRANK E, HLASTALA S, RITENOUR A et al. Inducing life-style regularity in recovering bipolar disorder patients : results from the maintenance therapies in bipolar disorder protocol. *Biol Psychiatry*, 1997, *41* : 1165-1173.
6. FRANK E. Treating bipolar disorders. A clinician's guide to interpersonal and social rhythm therapy. New York, Guilford Press, 2005, 212 pages.
7. FRANK E, KUPFER DJ, THASE ME et al. Two years outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2005, *62* : 996-1004.
8. FRANK E, SWARTZ HA, BOLAND E. Interpersonal and social rhythm therapy : an intervention addressing rhythm dysregulation in bipolar disorder. *Dialogues Clin Neurosci*, 2007, *9* : 325-332.
9. FRANK E, SORECA I, SWARTZ HA et al. The Role of interpersonal and social rhythm therapy in improving occupational functioning in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry*, 2008, *165* : 1559-1565.
10. GOODWIN FK, JAMISON KR. Manic-depressive illness : bipolar disorders and recurrent depression , 2nd ed. New York, Oxford University Press, 2007, 1 262 pages.
11. HARVEY AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder : seeking synchrony, harmony, and regulation. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review.] *Am J Psychiatry*, 2008, *165* : 820-829.
12. JONES SH, HARE DJ, EVERSHERD K. Actigraphic assessment of circadian activity and sleep patterns in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2005, *7* : 176-186.
13. KAPLAN KA, GRUBER J, EIDELMAN P et al. Hypersomnia in inter-episode bipolar disorder : does it have prognostic significance ? *J Affect Disord*, 2011, *132* : 438-444.
14. KLERMAN GL, WEISMAN MM, ROUNSAVILLE BJ, CHEVRON ES. Interpersonal psychotherapy of depression. New York, Basic Books, 1984, 475 pages.
15. McCLUNG CA. Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacol Therap*, 2007, *114* : 222-232.
16. MIKLOWITZ DJ, OTTO MW, FRANK E et al. Psychosocial treatments for bipolar depression : a 1-year randomized trial from the systematic treatment enhancement program. *Arch Gen Psychiatry*, 2007, *64* : 419-427.
17. MILHIET V, ETAIN B, BOUDEBESSE C, BELLIVIER F. Circadian biomarkers, circadian genes and bipolar disorders. *J Physiol Paris*, 2011, *105* : 183-189.
18. MURRAY G, HARVEY A. Circadian rhythms and sleep in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2010, *12 (5)* : 459-472.
19. PARSONS T. Illness and the role of the physician : a sociological perspective. *Am J Orthopsychiatry*, 1951, *21* : 452-460.
20. RAHIOUI H, TANG MB, BOTTAI T et al. La thérapie interpersonnelle. *Synapse*, 2007, *233* : 28-32.
21. SWARTZ HA, FRANK E, FRANKEL D. Psychothérapie interpersonnelle et des rythmes sociaux (PTIRS) dans le trouble bipolaire II : structure du traitement et exemples cliniques. *Santé Ment Que*, 2008, *33* : 151-184.
22. SWARTZ HA, FRANK E, FRANKEL D et al. Psychotherapy as monotherapy for the treatment of bipolar II depression, : a proof of concept study. *Bipolar Disord*, 2009, *11* : 89-94.
23. WEHR TA, GOODWIN FK. Biological rhythms in manic-depressive illness. *In* : TA Wehr, FK Goodwin. Circadian rhythms in psychiatry, psychobiology and psychopathology. Pacific Grove, Boxwood Press, 1983 : 129-184.
24. WEHR TA, SACK DA, ROSENTHAL NE. Sleep reduction as a final common pathway in the genesis of mania. *Am J Psychiatry*, 1987, *144* : 210-214.

REMÉDIATION COGNITIVE

.....

C. Daban-Huard, A. Raust, B. Cochet et C. Torrent

ALTÉRATIONS COGNITIVES DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES

Depuis quelques années, plusieurs formes de psychothérapies spécifiques aux troubles bipolaires (TB) ont été développées et ont montré leur efficacité pour réduire les symptômes thymiques, encourager la prévention des rechutes et améliorer la qualité de vie, et cela conjointement à un traitement pharmacologique adapté. Qu'il s'agisse de la thérapie cognitivo-comportementale (TCC), de la thérapie interpersonnelle des rythmes sociaux (interpersonal and social rhythm therapy [IPSRT]) ou des thérapies familiales, ce type de thérapie fait souvent appel à des techniques de « remédiation » afin de pallier les comportements, attitudes ou émotions, considérés comme inadaptés ou inefficaces. Des mécanismes d'apprentissage efficaces sont alors nécessaires, puisqu'il est demandé au patient d'acquérir de nouvelles stratégies pour mieux anticiper et gérer les effets du stress ou remplacer des attitudes ou suppositions négatives par de nouvelles perspectives. Entreprendre de telles tâches suppose que le sujet ait les capacités cognitives pour le faire, soutenir son attention, manipuler des concepts abstraits, modifier un comportement figé, tester des hypothèses. Les patients bipolaires souffrent de nombreuses altérations cognitives au niveau de la mémoire, de l'attention et des fonctions exécutives, même lorsqu'ils sont en phase euthymique. Récemment, une revue de la littérature a montré que 43 p. 100 des patients bipolaires présentaient de telles altérations cognitives (2 déviations standard au-dessous de la moyenne) et que près d'un tiers des patients présentaient une altération dans plus d'un domaine cognitif [16]. Ces chiffres illustrent bien l'ampleur du problème et nous encourageant vivement à proposer une solution pour remédier à ces troubles qui ont,

comme nous allons le voir, un impact très important sur la vie des patients bipolaires.

IMPACT DES ALTÉRATIONS COGNITIVES SUR LE FONCTIONNEMENT DES PATIENTS BIPOLAIRES

La notion de fonctionnement est à distinguer de celle de capacité cognitive. On entend, par fonctionnement, la capacité d'un sujet à effectuer des tâches de la vie de tous les jours. Bien que distinctes, ces deux notions sont toutefois très liées. Les recherches conduites ces dernières années ont montré que les troubles bipolaires étaient associés à une altération du fonctionnement, que ce soit au niveau psychosocial (relationnel, loisirs, autonomie de vie), scolaire ou professionnel et cela, même en période de rémission [41]. Les études longitudinales confirment que, au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, certains patients présentent un fonctionnement de plus en plus altéré, avec de plus en plus de difficultés à trouver un emploi à la hauteur de leur formation ou à percevoir un salaire à la hauteur de leurs compétences [7, 13]. Au niveau personnel, on s'aperçoit que les patients ont une plus faible estime d'eux-mêmes et des relations interpersonnelles plus altérées que les sujets sains.

Plusieurs facteurs semblent expliquer l'altération du fonctionnement des patients bipolaires. Les facteurs cliniques, tels que la sévérité des épisodes dépressifs et maniaques, la présence de symptômes psychotiques, le nombre d'épisodes, sont autant de variables corrélées à un moins bon fonctionnement des patients [17, 31, 34]. Toutefois, les facteurs cliniques ne semblent pas tout expliquer puisque, même si ces patients

récupèrent souvent au niveau clinique (notion de rémission symptomatique), malheureusement, ils ne retrouvent pas leur niveau de fonctionnement initial [6] et gardent une qualité de vie altérée (notion de rémission fonctionnelle) [25]. Depuis quelques années, les études montrent que les altérations cognitives sont corrélées avec les altérations au niveau du fonctionnement [22, 35]. En effet, les patients bipolaires ayant des difficultés dans la vie de tous les jours et des répercussions sur leur fonctionnement social sont ceux qui ont davantage de difficultés de planification et de résolution de problèmes [21]. Une étude montre que la présence d'une symptomatologie dépressive résiduelle ainsi que les altérations cognitives (mémoire verbale et fonctions exécutives) sont des facteurs prédictifs du fonctionnement à long terme des patients bipolaires [2]. Enfin, l'étude longitudinale de C. Bearden et al. [1], qui porte sur les liens entre cognition et fonctionnement, montre qu'une amélioration des fonctions cognitives, associée à une amélioration symptomatique, est prédictive d'une amélioration au niveau professionnel. Les auteurs confirment que 43 p. 100 des patients bipolaires, bien qu'améliorés sur le plan clinique, ne retrouvent pas leur niveau de fonctionnement prémorbide. En revanche, 6 mois après la récupération clinique, 71 p. 100 des patients améliorent leur situation professionnelle. Bien qu'en nombre limité, ces études confirment l'existence d'un lien entre le fonctionnement des patients bipolaires et leurs capacités cognitives lesquelles sont, dans certains cas, prédictives du fonctionnement des patients. Ce résultat a des implications importantes concernant notre façon d'évaluer et de traiter nos patients. Détecter précocement les déficits cognitifs permettrait d'identifier et d'isoler les cibles des traitements, qu'ils soient pharmacologiques, psychologiques ou à visée de remédiation. Cela permettrait également l'amélioration du fonctionnement psychosocial et de la qualité de vie des patients bipolaires.

QUELS TRAITEMENTS POUR LES TROUBLES COGNITIFS ?

Nous remarquons que, même si les traitements psychotropes actuellement disponibles permettent de diminuer les symptômes thymiques, de stabiliser l'humeur, ils n'ont que peu d'impact sur les altérations cognitives. Si on se réfère à la FDA (Food and Drug Administration) américaine, aucun traitement ne serait en mesure d'améliorer les altérations cognitives

en psychiatrie. L'essentiel des études a porté sur des populations de patients schizophrènes. Une revue de la littérature très récente [26] estime qu'il est impossible de conclure quant à l'efficacité ou non des antipsychotiques atypiques (APA) sur les mécanismes neuropsychologiques des patients schizophrènes, car trop peu d'études rigoureuses ont été réalisées à ce jour. De nombreux essais randomisés portant sur diverses molécules agonistes ou antagonistes (dopamine, sérotonine, glutamate, GABA, etc.) montrent que ces molécules sont efficaces pour le traitement des symptômes positifs et/ou négatifs, mais ne semblent pas plus efficaces que les placebos en ce qui concerne les troubles cognitifs [14]. Selon K. Burdick et al. [3], les patients schizophrènes et bipolaires ont un profil d'altérations cognitives très semblable au niveau qualitatif, ce qui permet de supposer que si les traitements pharmacologiques n'améliorent pas les déficits cognitifs dans la schizophrénie, il en sera de même pour les troubles bipolaires (TB). Pour autant, J. Goldberg et K. Chengappa [12] ont publié une revue de la littérature visant à identifier les altérations cognitives dans le TB et les traitements qui étaient proposés pour les améliorer. Plusieurs points importants sont à noter. Il apparaît qu'il est difficile de distinguer si les altérations cognitives sont iatrogènes ou si elles sont spécifiques à la maladie. Le statut « polytraités » des patients bipolaires fait qu'il est difficile de discerner quel est le traitement responsable de telle ou telle plainte/altération cognitive. Il apparaît également qu'un certain nombre de travaux portant sur les traitements psychotropes et la cognition ont été réalisés chez des sujets sains et qu'il est sans doute difficile de transposer les résultats chez les patients bipolaires. Si les traitements ont des effets secondaires délétères, rares sont ceux qui améliorent les fonctions cognitives, sauf peut-être les antipsychotiques atypiques, mais les résultats sont difficiles à interpréter car trop peu d'études ont été réalisées. L'une de ces études montre que les patients non traités ont de meilleures performances cognitives (fluence verbale et reconnaissance en mémoire verbale) que les patients traités par APA, et que les patients traités par quétiapine ont de meilleurs résultats que ceux traités par olanzapine ou par rispéridone à dose équivalente depuis plus de 6 mois, pour la mémoire verbale [36]. En ce qui concerne les régulateurs de l'humeur, le lithium est le traitement le plus utilisé et le plus étudié. Il peut être considéré comme neurotoxique à forte dose, mais aussi neuroprotecteur avec une diminution de la perte neuronale [37]. Récemment, une méta-analyse a montré que l'impact du lithium dépendait de la sphère cognitive

étudiée [39]. Le lithium est associé à des altérations en mémoire verbale immédiate, tandis que les mécanismes liés à l'attention, aux fonctions exécutives ne semblent pas affectés. La durée du traitement entre également en jeu. Une durée moyenne de traitement 47 mois est associée à des performances psychomotrices modérément altérées, mais pas à des atteintes de l'attention, de la mémoire, des fonctions exécutives, ni de la vitesse de traitement. Le valproate, anti-convulsivant souvent prescrits en phase maniaque, montre des effets contradictoires [33]. Une seule étude portant sur la carbamazépine montre qu'elle n'a pas d'effets délétères sur les épreuves neuropsychologiques [18]. Enfin, les patients bipolaires traités par lamotrigine semblent moins altérés au niveau cognitif que les patients traités par carbamazépine ou valproate [10] avec, dans certains cas, une amélioration des résultats en mémoire de travail et en mémoire verbale après 14 semaines de traitement par lamotrigine [27]. En ce qui concerne les antidépresseurs, aucune étude portant sur l'impact des antidépresseurs sur les mécanismes cognitifs dans le TB n'a été publiée. Les travaux portant sur les patients unipolaires montrent que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont corrélés à une amélioration de la mémoire de travail [42]. En revanche, une étude en double aveugle, placebo-citalopram chez des patients déprimés âgés de 75 ans traités par ISRS, montre une altération cognitive importante chez ceux traités par citalopram [8]. Les agents tricycliques semblent, quant à eux, exempts d'effet sur les mécanismes cognitifs, à l'exception de leurs effets anticholinergiques [29]. Ainsi les traitements pharmacologiques disponibles n'ont-ils pas pu démontrer une amélioration directe des processus cognitifs des patients bipolaires, sauf par le biais de la réduction des symptômes thymiques aigus. Il semble donc important de poursuivre les recherches sur des traitements ciblant davantage ces mécanismes mais aussi d'envisager d'autres types de traitements.

EXPÉRIENCE DE LA REMÉDIATION COGNITIVE DANS LA SCHIZOPHRÉNIE

Une nouvelle fois, les travaux portant sur les patients schizophrènes nous sont précieux, en particulier en ce qui concerne la cognition. Originellement, la remédiation s'adressait aux patients cérébro-lésés pour qui il était urgent de restaurer les fonctions cognitives altérées. Les chercheurs et cliniciens ont

commencé à appliquer ces techniques chez les patients schizophrènes ayant des déficits cognitifs. La remédiation cognitive a pour but de cibler les mécanismes de pensées plutôt que le contenu. Elle fait donc référence à un ensemble de techniques comportementales, cognitives et psychoéducatives utilisées pour améliorer le fonctionnement cognitif de patients ayant un niveau d'intelligence dans la moyenne et qui souffrent d'un déclin cognitif. Elle comprend des techniques neurocognitives dites « écologiques », c'est-à-dire que ces techniques doivent apporter une efficacité sur le fonctionnement quotidien des sujets. Cela s'oppose à l'entraînement cérébral que proposent certains programmes et dont on critique la non-transversalité en vie réelle et la moindre efficacité [32]. Plusieurs essais randomisés et contrôlés ont démontré l'efficacité de la remédiation cognitive sur le traitement des altérations cognitives associées à la schizophrénie [20]. Des *effect sizes* modérés sont rapportés avec des améliorations du fonctionnement cognitif et du fonctionnement social [28]. Il apparaît que les patients schizophrènes sont davantage affectés dans leur capacité à maintenir une activité par les altérations cognitives, mises en évidence par une batterie de tests, que par la sévérité des symptômes cliniques dont ils souffrent [19].

Les altérations cognitives présentes dans le TB sont très semblables à celles observées dans la schizophrénie, à la différence que les déficits présents chez les patients bipolaires sont moins sévères, et ce, même si l'on compare les troubles entre eux au début de l'évolution de la maladie [9, 15]. Nous ne pensons pas qu'il soit possible de transposer les programmes adressés aux patients schizophrènes aux patients bipolaires, mais il est indispensable de tirer les leçons de ce qui a déjà été fait dans ce domaine. En effet, de nombreux travaux ont été publiés chez des patients schizophrènes. A. Medalia et al. [23] ont démontré que les programmes de remédiation permettaient des améliorations cognitives qui étaient transposables à la vie réelle. Par ailleurs, la même équipe a publié deux ans plus tard, un article particulièrement instructif sur les facteurs prédictifs d'une bonne réponse à la remédiation cognitive chez les patients schizophrènes. Les auteurs ont observé que l'ensemble du groupe (n = 43) avait une amélioration des performances mnésiques d'environ 0,5 écart type par rapport à la moyenne après les séances de remédiation cognitive. En examinant la variance de cette amélioration, les auteurs ont observé que 13 de leurs patients ne présentaient aucune amélioration alors que 34 d'entre eux présentaient une progression d'environ 1 écart

type. Il existerait donc des différences interindividuelles de réponse à la remédiation cognitive.

Les analyses montrent que plusieurs facteurs entrent en compte. Le degré d'altération du sujet est déterminant sur le résultat final de la remédiation. Un sujet très altéré au début du programme sera sans doute soumis à une plus grande frustration, engendrant une baisse de la motivation et une plus faible estime de soi. L'idée serait de pouvoir avoir des groupes de sujets ayant un niveau homogène. Au niveau clinique, les auteurs ont remarqué que les patients ayant un niveau symptomatologique plus élevé étaient ceux bénéficiant le moins du programme de remédiation cognitive. Un autre facteur déterminant est celui la motivation. Il semble indispensable de l'évaluer avant le début de chaque programme. La participation aux séances est une mesure intrinsèque de la motivation. Les auteurs ont pu observer que ceux qui étaient le plus souvent présents étaient ceux ayant le plus progressé. Un autre facteur d'influence est celui de l'activité professionnelle. Les patients ayant l'habitude de travailler (versus les inactifs) bénéficient davantage du programme. Enfin, les facteurs démographiques ne semblent pas déterminants [24].

La remédiation cognitive a l'avantage d'être un traitement peu onéreux, avec peu d'effets secondaires. Til Wykes, du King's College de Londres, a publié un article dans *Nature* portant sur l'intérêt de cette thérapie dans la schizophrénie [40]. Bien que ce type de thérapie soit moins coûteux que des traitements pharmacologiques, très peu d'études d'efficacité ont été réalisées. En 2009, le National Institute of Health (NIH) aux États-Unis a dépensé près de 350 millions de dollars pour la recherche sur la schizophrénie, mais n'a dépensé que 4,1 millions de dollars pour la recherche sur les thérapies de remédiation cognitive. Il semble donc indispensable dans un futur proche de réaliser ces études afin de démontrer l'intérêt et l'efficacité de ce type de thérapie. Il est important d'insister sur le fait que ce n'est pas une thérapie de substitution, mais bien une thérapie complémentaire à un traitement pharmacologique efficace et adapté.

CE QUI EXISTE POUR LES PATIENTS BIPOLAIRES

Il est très probable que la remédiation cognitive adressée aux patients bipolaires existe sous différentes formes et dans plusieurs pays, mais à ce jour, une seule étude a été publiée dans une revue scientifique [11].

Cette dernière porte sur un échantillon de 18 patients bipolaires ayant un emploi et présentant des symptômes dépressifs résiduels. Le programme de remédiation consistait en 14 séances individuelles. Les séances avaient plusieurs objectifs en lien avec la maladie bipolaire, au fonctionnement et aux mécanismes cognitifs. Il s'agit d'un programme où la psychoéducation a une part très importante. Il est notamment appris aux patients à surveiller et coter leur humeur avec des stratégies classiques (augmenter les activités hédoniques, structurer les rythmes...) et à être vigilant aux symptômes résiduels (repérer les pensées négatives automatiques et apprendre à les restructurer).

Au niveau du fonctionnement neuropsychologique, des séances abordent l'organisation, la planification et la gestion du temps (rendre réaliste la durée d'une tâche), l'attention et la mémoire (utilisation de cahiers, listes, priorisation des activités). Après ces 14 séances individuelles, les résultats montrent que les patients améliorent de façon significative leurs performances aux tests impliquant les fonctions exécutives ainsi que leur fonctionnement professionnel. En l'absence de groupe contrôle, ces résultats doivent être pris avec précaution, mais restent toutefois très encourageants.

Les techniques de psychoéducation ont démontré leur efficacité sur le fonctionnement des patients bipolaires comme l'ont montré plusieurs études [4, 5]. La remédiation cognitive associée à la psychoéducation pourrait améliorer le fonctionnement cognitif et le fonctionnement social des patients bipolaires. C'est en tout cas, ce que suggère Eduard Vieta de Barcelone, dans sa présentation à Paris en septembre 2011 [38]. Plus précisément, son équipe et lui-même font partie d'un réseau de 10 centres experts dans le TB en Espagne. Ils ont mis au point un programme de remédiation cognitive s'adressant uniquement aux patients bipolaires en mettant l'accent sur l'amélioration du fonctionnement psychosocial des patients. Ils ont développé un nouveau concept, celui de « remédiation fonctionnelle », qui implique à la fois des techniques neurocognitives, un entraînement de tâches mais aussi de la psychoéducation concernant les mécanismes neuropsychologiques et sur la résolution de problèmes au sein d'un cadre écologique. À notre connaissance, il s'agit du premier programme de ce genre.

Ce programme a été pensé pour des groupes fermés de 10 patients et comporte 21 séances hebdomadaires d'une durée d'une heure et demie. Les patients sont préalablement évalués au niveau thymique, cognitif et fonctionnel. Ils peuvent participer au groupe s'ils sont

euthymiques et s'ils présentent des altérations fonctionnelles [30] (FAST > 18 [*functional assessment short scale*]). Dans le cas d'altérations trop importantes, des séances individuelles sont privilégiées. Le programme a pour cible l'ensemble des mécanismes cognitifs : l'attention, la mémoire, la résolution de problèmes, le raisonnement, la planification, la vitesse de traitement, l'organisation et la gestion du temps, lesquels mécanismes sont utilisés dans de nombreuses activités. Les techniques employées sont les techniques classiques que l'on retrouve en thérapie cognitivo-comportementale : modelage, jeu de rôle et renforcement. Par ailleurs, au début de chaque séance, les thérapeutes proposent quelques notions didactiques portant sur le mécanisme cognitif étudié. Si la séance porte sur la mémoire, on explique son fonctionnement chez un sujet sain, son fonctionnement chez un patient bipolaire et les facteurs pouvant aggraver son dysfonctionnement. Une fois, cette partie psychoéducative terminée, il est proposé aux sujets de réaliser seul, à deux ou en groupe, des exercices visant à améliorer le mécanisme cognitif étudié pendant cette séance. Dans certains cas, des exercices très comportementaux ont lieu à l'extérieur : faire les courses avec une liste ou suivre un parcours dans l'hôpital.

Les patients ont été évalués avant et après les 21 sessions et aussi à 6 mois sur le plan de l'humeur, du fonctionnement grâce à la FAST et sur le plan neuropsychologique (fonctions intellectuelles générales, attention, mémoire épisodique, mémoire de travail, vitesse de traitement, fonctions exécutives). Les patients ayant suivi le groupe de remédiation ont été comparés à deux autres groupes : un groupe *treatment as usual* (TAU) et un groupe de patients ayant suivi des séances de psychoéducation. Les premiers résultats montrent des différences significatives entre le groupe de remédiation et le groupe TAU, avec une diminution des altérations fonctionnelles. En attendant les résultats à 6 mois, ce programme semble efficace pour améliorer le fonctionnement des patients bipolaires.

DIRECTIONS FUTURES

En France, à ce jour, il n'existe pas de tel programme. Il semble urgent de proposer un programme de remédiation cognitive qui soit standardisé afin de pouvoir s'assurer de son efficacité. Un tel programme va être développé en collaboration avec l'équipe de Barcelone, dans le cadre du réseau des centres experts bipolaires de la fondation FondaMental. La

remédiation cognitive semblant indissociable de la psychoéducation, ce programme de remédiation cognitive sera proposé aux patients qui ont déjà participé aux groupes de psychoéducation. Dans le groupe de remédiation cognitive, chaque séance débutera par une partie d'éducation sur les troubles cognitifs afin d'expliquer aux patients de quoi ils souffrent, quelles en sont les causes, quelles en sont les conséquences et les liens avec leur fonctionnement. Il est également important de faire appel à l'*insight* du patient. Quelles sont ses capacités à évaluer ses propres altérations et les liens avec son fonctionnement ? Quels sont les processus mis en place pendant les séances ?

Le sujet doit apprendre à verbaliser ce qu'il fait, quelles sont les étapes qu'il franchit pour résoudre une tâche. Cela permet de proposer des stratégies alternatives en cas d'échec. Il est important de favoriser la gestuelle pour un meilleur apprentissage implicite. Il est également souhaitable de valoriser l'autonomie des patients en lui apprenant à acquérir une méthode logique qui peut s'appliquer dans d'autres situations écologiques. Enfin, le transfert de généralisation ne peut se faire que si le sujet reprend les exercices en dehors des séances. Il est demandé aux participants de reprendre à domicile les tâches réalisées en groupe. Le but est de pouvoir appliquer ces connaissances en vie réelle. En améliorant ces mécanismes, les sujets seront mieux « équipés » pour faire face à certaines activités quotidiennes qui leur semblaient difficiles à gérer. Ce qui compte, pour les patients, n'est pas d'avoir de meilleures performances à un test de mémoire verbale, mais bien de retrouver une meilleure adaptation à la vie sociale et une vie professionnelle en lien avec des compétences qu'ils avaient acquises avant la survenue de la maladie. Or, cela passe par l'amélioration de leurs fonctions cognitives.

CONCLUSION

Les altérations cognitives ont un impact délétère qui s'étend à plusieurs niveaux de la vie des patients bipolaires : sur le fonctionnement quotidien, personnel et professionnel et donc sur leur qualité de vie. Les patients sont autant gênés par ces altérations que par les symptômes résiduels. Afin de les soulager et d'améliorer leur fonctionnement psychosocial, il est important de proposer des programmes de remédiation cognitive en complément à un traitement pharmacologique adapté. Cela le plus tôt possible afin que

les altérations ne se pérennisent pas et qu'elles aient le moins de répercussions possibles.

RÉFÉRENCES

1. BEARDEN CE, SHIH VH, GREEN MF et al. The impact of neurocognitive impairment on occupational recovery of clinically stable patients with bipolar disorder : a prospective study. *Bipolar Disord*, 2011, *13* : 323-333.
2. BONNIN CM, MARTÍNEZ-ARÁN A, TORRENT C et al. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients : a long-term, follow-up study. *J Affect Disord*, 2010, *121* : 156-60.
3. BURDICK KE, BRAGA RJ, GOLDBERG JF et al. Cognitive dysfunction in bipolar disorder : future place of pharmacotherapy. *CNS Drugs*, 2007, *21* : 971-981.
4. COLOM F, VIETA E, MARTINEZ-ARAN 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* : 402-407.
5. COLOM F, VIETA E, SÁNCHEZ-MORENO J et al. Group psychoeducation for stabilised bipolar disorders : 5-year outcome of a randomised clinical trial. *Br J Psychiatry*, 2009, *194* : 260-265.
6. CONUS P, COTTON S, ABDEL-BAKI A et al. Symptomatic and functional outcome 12 months after a first episode of psychotic mania : barriers to recovery in a catchment area sample. *Bipolar Disord*, 2006, *8* : 221-231.
7. CORYELL W, SCHEFTNER W, KELLER M et al. The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *Am J Psychiatry*, 1993, *150* : 720-727.
8. CULANG ME, SNEED JR, KEILP JG et al. Change in cognitive functioning following acute antidepressant treatment in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2009, *17* : 881-888.
9. DABAN C, MARTINEZ-ARAN A, TORRENT C et al. Specificity of cognitive deficits in bipolar disorder versus schizophrenia. A systematic review. *Psychother Psychosom*, 2006, *75* : 72-84.
10. DABAN C, MARTINEZ-ARAN A, TORRENT C et al. Cognitive functioning in bipolar patients receiving lamotrigine : preliminary results. *J Clin Psychopharmacol*, 2006, *26* : 178-181.
11. DECKERSBACH T, NIERENBERG AA, KESSLER R et al. RESEARCH : Cognitive rehabilitation for bipolar disorder : an open trial for employed patients with residual depressive symptoms. *CNS Neurosci Ther*, 2010, *16* : 298-307.
12. GOLDBERG JF, CHENGAPPA KN. Identifying and treating cognitive impairment in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2009, *11* (Suppl. 2) : 123-137.
13. HARROW M, GOLDBERG JF, GROSSMAN LS et al. Outcome in manic disorders. A naturalistic follow-up study. *Arch Gen Psychiatry*, 1990, *47* : 665-671.
14. HARVEY PD. Pharmacological cognitive enhancement in schizophrenia. *Neuropsychol rev*, 2009, *19* : 324-335.
15. HILL SK, REILLY JL, HARRIS MS et al. A comparison of neuropsychological dysfunction in first-episode psychosis patients with unipolar depression, bipolar disorder, and schizophrenia. *Schizophr Res*, 2009, *113* : 167-175.
16. JAMROZINSKI K. Do euthymic bipolar patients have normal cognitive functioning ? *Curr Opin Psychiatry*, 2010, *23* : 255-260.
17. JUDD LL, AKISKAL HS, SCHETTLER PJ et al. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders : a prospective, comparative, longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*, 2005, *62* : 1322-1330.
18. JOFFE RT, MACDONALD C, KUTCHER SP. Lack of differential cognitive effects of lithium and carbamazepine in bipolar affective disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 1988, *8* : 425-428.
19. KANEDA Y, JAYATHILAK K, MELTZER HY. Determinants of work outcome in schizophrenia and schizoaffective disorder : role of cognitive function. *Psychiatry Res*, 2009, *169* : 178-179.
20. KRABBENDAM L, ARTS B, VAN OS J et al. Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder : a quantitative review. *Schizophr Res*, 2005, *80* : 137-149.
21. LAES JR, SPONHEIM SR. Does cognition predict community function only in schizophrenia ? A study of schizophrenia patients, bipolar affective disorder patients, and community control subjects. *Schizophr Res*, 2006, *84* : 121-131.
22. MARTÍNEZ-ARÁN A, VIETA E, COLOM F. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients : implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord*, 2004, *6* : 224-232.
23. MEDALIA A, HERLANDS T, BAGINSKY C. Rehab rounds : cognitive remediation in the supportive housing setting. *Psychiatr Serv*, 2003, *54* : 1219-1220.
24. MEDALIA A, RICHARDSON R. What predicts a good response to cognitive remediation interventions ? *Schizophr Bull*, 2005, *31* : 942-953.
25. MICHALAK EE, YATHAM LN, LAM RW. Quality of life in bipolar disorder : a review of the literature. *Health Qual Life Outcomes*, 2005, *15* : 3-72.
26. MINZENBERG MJ, CARTER CS. Developing treatments for impaired cognition in schizophrenia. *Trends Cogn Sci*, 2012, *16* : 35-42.
27. PAVULURI MN, HENRY DB, FINDLING RL et al. Double-blind randomized trial of risperidone versus divalproex in pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2010, *12* : 593-605.
28. PENADÉS R, CATALÁN R, SALAMERO M et al. Cognitive remediation therapy for outpatients with chronic schizophrenia : a controlled and randomized study. *Schizophr Res*, 2006, *87* : 323-331.
29. RICHARDSON JS, KEEGAN DL, BOWEN RC et al. Verbal learning by major depressive disorder patients during treatment with fluoxetine or amitriptyline. *Int Clin Psychopharmacol*, 1994 : 9 : 35-40.
30. ROSA AR, SÁNCHEZ-MORENO J, MARTÍNEZ-ARAN A et al. Validity and reliability of the functioning assessment short test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 2007, *7* : 3-5.
31. ROSA AR, GONZÁLEZ-ORTEGA I, GONZÁLEZ-PINTO A et al. One-year psychosocial functioning in patients in the early vs. late stage of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 2012, *30* : 1-7.

32. SCHWALBE E, MEDALIA A. Cognitive dysfunction and competency restoration : using cognitive remediation to help restore the unrestorable. *J Am Acad Psychiatry Law*, 2007, *35* : 518-525.
33. SENTURK V, GOKER C, BILGIC A et al. Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium or valproate. *Bipolar Disord*, 2007, *9* : 136-144.
34. TOHEN M, WATERNAUX CM, TSUANG MT. Outcome in mania. A 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 1990, *47* : 1106-1111.
35. TORRES IJ, DE FREITAS CM, DEFREITAS VG, et al. Relationship between cognitive functioning and 6-month clinical and functional outcome in patients with first manic episode bipolar I disorder. *Psychol Med*, 2011, *41* : 971-982.
36. TORRENT C, MARTINEZ-ARÁN A, DABAN C et al. Effects of atypical antipsychotics on neurocognition in euthymic bipolar patients. *Compr Psychiatry*, 2011, *52* : 613-622.
37. VAN DER SCHOT AC, VONK R, BRANS RG et al. Influence of genes and environment on brain volumes in twin pairs concordant and discordant for bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2009, *66* : 142-151.
38. VIETA E. Functional remediation for bipolar disorder. XXIV^e congrès de l'European College Neuropsychopharmacology, 3-7 septembre 2011, Paris.
39. WINGO AP, WINGO TS, HARVEY PD, BALDESSARINI RJ. Effects of lithium on cognitive performance : a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 2009, *70* : 1588-1597.
40. WYKES T. Cognitive remediation therapy needs funding. *Nature*, 2010, *468* : 165-166.
41. ZARATE CA JR, TOHEN M, LAND M et al. Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psychiatr Q*, 2000, *71* : 309-329.
42. ZOBEL AW, SCHULZE-RAUSCHENBACH S, VON WIDDERN OC et al. Improvement of working but not declarative memory is correlated with HPA normalization during antidepressant treatment. *J Psychiatr Res*, 2004, *38* : 377-383.

THÉRAPIES FONDÉES SUR LA PLEINE CONSCIENCE DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE

.....

C. André

Depuis plusieurs années, les interventions thérapeutiques fondées sur la pleine conscience ont fait leur apparition dans le champ de la médecine et de la psychiatrie. Leur efficacité est attestée par plusieurs études contrôlées dans le champ des troubles dépressifs et anxieux notamment. Elle reste encore à valider en ce qui concerne les troubles bipolaires, bien qu'elle soit probable, au vu des études pilotes et des données cliniques.

MÉDITATION DE PLEINE CONSCIENCE

Qu'est-ce que méditer ?

La méditation désigne une démarche dans laquelle on tourne son attention vers un certain nombre de variables, corporelles, sensorielles, mentales. Ce mouvement de l'esprit est volontaire : même si des états proches peuvent naître spontanément en nous (lorsque nous sommes face à un feu de bois ou aux vagues de l'océan), ce que l'on nomme méditation relève d'exercices délibérés, prolongés et répétés, représentant un véritable entraînement de l'esprit.

Le mot *méditation* est trompeur à plusieurs titres. D'abord parce que méditer est perçu par beaucoup de personnes comme une activité intellectuelle (réfléchir profondément sur un sujet) alors que la plupart des pratiques méditatives passent majoritairement par le corps. Ensuite parce qu'il ne désigne pas une démarche unique, mais une multitude de pratiques :

certaines consistent à focaliser son attention, d'autres au contraire à l'ouvrir largement ; parfois la pratique requiert l'immobilité, parfois le mouvement. Enfin parce qu'on associe volontiers la méditation à un ensemble de convictions religieuses, alors qu'elle peut parfaitement se vivre dans un cadre laïque, philosophique ou thérapeutique.

Pour autant, il existe un certain nombre de points communs à toutes les pratiques que l'on pourrait qualifier de « méditatives » :

- cesser d'agir ;
- pour s'accorder un temps de retrait, de silence, de lenteur, de continuité ;
- durant lequel on laisse se stabiliser son attention ;
- sans réagir aux stimulations externes (bruits) ou internes (pensées, émotions) ;
- mais en les observant de manière attentive et détachée.

Qu'attendre de cette démarche ? Dans toutes les approches méditatives, la tradition recommande de ne justement *rien* attendre d'immédiat de la pratique et de simplement voir ce qui peut émerger de cette attitude inhabituelle pour la plupart des personnes (nous sommes habituellement toujours engagés dans des actions ou des distractions, et rarement « attentifs à ne rien faire »). En réalité, des attentes existent bel et bien, sur le long terme, et elles divergent selon les contextes : pour les méditations religieuses, c'est bien sûr un état d'éveil spirituel ou de lien avec le divin ; pour les méditations philosophiques, c'est un esprit clairvoyant, passer au-delà du voile des facilités et des apparences ; et pour les méditations psychothérapeutiques, c'est un bénéfice pour sa santé, physique ou

mentale. La pleine conscience est l'une de ces méditations psychothérapeutiques, sans doute la plus explorée et utilisée aujourd'hui dans le champ du soin.

Qu'est-ce que la pleine conscience ?

Pour accéder à la pleine conscience, une étape préalable est de faire l'effort de s'arrêter et d'observer, les yeux fermés, ce qui se passe en nous (respiration, sensations corporelles, flot incessant des pensées) et autour de nous (sons, odeurs). Juste observer, sans juger, sans attendre quoi que ce soit, sans rien empêcher d'arriver à notre esprit, mais aussi sans s'accrocher à ce qui y passe.

La pleine conscience, c'est la qualité de conscience qui émerge quand on tourne intentionnellement son esprit vers le moment présent. C'est l'attention portée à l'expérience de ce nous vivons et éprouvons, sans filtre (on accepte ce qui vient), sans jugement (on ne décide pas si c'est bien ou mal, désirable ou non), sans attente (on ne cherche pas quelque chose de précis).

La pleine conscience peut être décomposée en trois attitudes fondamentales :

- une ouverture maximale du focus attentionnel, portant sur l'ensemble de l'expérience personnelle de l'instant, autrement dit tout ce qui est présent à notre esprit, minute après minute : perceptions de notre rythme respiratoire, de nos sensations corporelles, de ce que nous voyons et entendons, de notre état émotionnel, des pensées qui vont et viennent ;
- un désengagement des tendances à juger, à contrôler ou à orienter cette expérience de l'instant présent ;
- une conscience « non élaborative », dans laquelle on ne cherche pas à analyser ou à mettre en mots, mais plutôt à observer et à éprouver.

L'état de pleine conscience représente une modalité de fonctionnement mental qui peut exister chez tous les humains. Différents questionnaires validés permettent d'évaluer les aptitudes spontanées à la pleine conscience ; un des plus étudiés, validé en français [3], est le MAAS : *mindful attention awareness scale*. Il propose des questions telles que « je casse ou renverse des choses parce que je suis inattentif(ve) ou parce que je pense à autre chose. », « j'ai des difficultés à rester concentré(e) sur ce qui se passe dans le présent. », ou « j'ai tendance à marcher rapidement pour me rendre là où je veux aller, sans prêter attention à ce qui se passe durant le trajet », qui explorent notre degré de « présence » ou d'absence (par distraction, préoccupation, ou tension vers un objectif) à tout ce que nous faisons. Mais l'aptitude à la pleine conscience peut

aussi se cultiver et se travailler, en raison des nombreux bénéfices qui lui semblent associés dans le cadre de cet « entraînement de l'esprit » que l'on nomme méditation de pleine conscience.

Il faut noter que la méditation de pleine conscience représente en quelque sorte la première *world-therapy* : racines orientales et codification occidentale. Nord-américaine, pour être plus précis, puisque les premiers à l'avoir importée dans le monde de la psychologie scientifique, et à lui avoir donné son assise et son rayonnement actuel, furent un biologiste américain, Jon Kabat-Zinn, et un psychologue canadien, Zindel Segal (Tableau 67-I).

Comment se déroulent les interventions fondées sur la pleine conscience ?

Sous sa forme actuelle, la méditation de pleine conscience est le plus souvent dispensée en groupe, selon des protocoles assez codifiés comportant 8 séances de 2 h 30 environ, suivant un rythme hebdomadaire. Durant ces séances, les participants sont invités à participer à des exercices de méditation, qu'ils doivent ensuite pratiquer quotidiennement chez eux. À côté de ces exercices dits « formels », ils sont également invités à des « pratiques informelles » qui consistent tout simplement à prêter régulièrement attention aux gestes du quotidien : manger, marcher, se brosser les dents en pleine conscience, et non en pensant à autre chose ou en faisant autre chose dans le même temps. Enfin, au fur et à mesure du programme, il leur est recommandé d'adopter la pleine conscience comme une attitude mentale régulièrement pratiquée, afin de bénéficier de parenthèses au milieu des multiples engagements dans l'action ou sollicitations existant dans nos journées. Il s'agit par exemple de profiter des temps d'attente ou de transports pour se recentrer quelques instants sur sa respiration et sur l'ensemble de ses sensations, ou de prendre l'habitude d'accepter d'éprouver les émotions désagréables (comme après un conflit ou une difficulté) plutôt que de vouloir à tout prix les éviter, en passant à autre chose, travail ou distraction, pour se « changer les idées ». En ce sens, la méditation de pleine conscience se différencie par exemple de la relaxation (Tableau 67-II) : on n'y cherche pas à éviter de ressentir les émotions douloureuses ou à les annihiler, mais au contraire à les accepter, sans les amplifier toutefois par des ruminations. On pourrait dire qu'il s'agit d'une sorte d'écologie de l'esprit,

TABLEAU 67-I. – Les différentes approches fondées sur la pleine conscience.

MBSR (mindfulness based stress reduction)

Cette « diminution du stress par la pleine conscience » est la première méthode codifiée à avoir été introduite dans le champ de la médecine par Jon Kabat-Zinn. Elle propose notamment, face aux moments de stress quotidiens, de ne pas chercher à les fuir par la distraction (penser à autre chose) ou l'action (s'absorber dans le travail ou un loisir), mais au contraire de les accueillir et de les observer, dans un état particulier de conscience et d'éveil corporel qui permet d'en éviter l'aggravation et la chronicisation

Indications : états anxieux ou douloureux chroniques

MBCT (mindfulness based cognitive therapy)

Cette « thérapie cognitive fondée sur la pleine conscience » a été codifiée et scientifiquement évaluée par Zindel Segal et ses collaborateurs. Elle fait précéder les exercices de thérapie cognitive (modification du *contenu* des pensées négatives) par des exercices de pleine conscience (modification du *rapport* aux pensées négatives : mieux les tolérer, moins se laisser influencer par elles, sans forcément chercher à les modifier). Par exemple, avant de lutter contre la pensée « je suis inférieur aux autres » en se demandant ce qui nous permet de penser ça, si c'est vrai dans tous les domaines, etc., on commencera par accepter cette pensée à sa conscience, par bien explorer tout ce qu'elle entraîne chez nous (émotions, réactions corporelles, autres pensées et cycles de rumination, impulsions à se replier sur soi, etc.)

Indications : prévention des rechutes chez les personnes à haut risque dépressif (ayant déjà présenté plusieurs épisodes)

DBT (dialectical behavior therapy)

Cette « thérapie comportementale dialectique », conçue par le psychiatre Marsha Linehan pour les sujets souffrant de trouble de personnalité, intègre entre autres une pratique régulière de méditation Zen aménagée. Cette pratique permet à ces patients de développer une meilleure « conscience émotionnelle », et donc une meilleure tolérance aux émotions douloureuses, qui sont sinon régulées, ou plutôt « vidangées » par des passages à l'acte (agressions verbales, auto-agressions, gestes suicidaires) ou consommations de toxiques divers

Indications : plusieurs études ont validé l'intérêt de la DBT dans les troubles de personnalité de type *borderline*

Méthode Vittoz

Cette psychothérapie, qui porte le nom du médecin suisse qui la fonda au début du xx^e siècle, présente de nombreuses analogies avec la pleine conscience. Elle encourage à porter régulièrement attention aux expériences sensorielles de l'instant, dans le but de revenir dans la vie présente et de se libérer des ruminations et automatismes mentaux et comportementaux liés au passé. Il n'existe pas, pour le moment, d'études de validation, ni d'indications clairement définies, en dehors du champ aussi vaste que vague des « troubles névrotiques » (symptômes anxiodépressifs, manque de confiance en soi, etc.)

TABLEAU 67-II. – Quelques idées reçues sur la méditation.

<i>On pense souvent que la méditation...</i>	<i>En réalité, dans la méditation de pleine conscience...</i>
C'est une réflexion approfondie et intelligente sur un sujet métaphysique comme la vie, la mort ou le cosmos.	L'attention n'est pas portée sur la réflexion intellectuelle ou l'élaboration conceptuelle, mais sur le ressenti non verbal, corporel et sensoriel
C'est une démarche religieuse ou spirituelle.	On cherche avant tout à développer et à tester au quotidien un outil de régulation attentionnelle et émotionnelle, au-delà de toute forme de croyance
C'est faire le vide dans sa tête.	Les instants de <i>pure présence</i> à l'instant, sans mentalisation, sont assez rares, et l'essentiel du travail consiste justement non à faire taire le <i>bavardage de l'esprit</i> , mais à ne pas se laisser embarquer par lui, en l'observant au lieu de s'y identifier. L'objectif est de se rapprocher d'une « conscience sans objet », où notre esprit n'est engagé dans aucune activité mentale volontaire, mais tente de rester en position d'observateur. Ce n'est donc pas une absence de pensées, mais une absence d'engagement dans les pensées
C'est un peu comme de la relaxation ou de la sophrologie	On ne cherche pas à atteindre un état de détente ou de calme particulier (certaines séances peuvent au contraire être difficiles ou douloureuses), mais juste à intensifier sa conscience et son recul envers ses expériences intimes. Par exemple, plutôt que de chercher à ne pas être en colère ou ne pas être triste, on tend à observer la nature de ces émotions, leur impact sur notre corps, les tendances comportementales qu'elles induisent chez nous. Donner ainsi un « espace mental » à nos émotions négatives permet d'une certaine façon d'en reprendre le contrôle, en leur permettant d'exister et de s'exprimer sans l'effet d'amplification lié à la répression (ne pas les ressentir) ou à la fusion (ne pas s'en distancier)

postulant que beaucoup de nos difficultés psychiques proviennent de stratégies inadaptées, fondées notamment sur le désir d'éradication de la douleur (par le refus ou l'évitement). Pour paradoxal que cela puisse paraître, renoncer à ces stratégies permet souvent une atténuation de la souffrance plus rapide et surtout plus durable. Comme l'écrivait F. Nietzsche : « la pire maladie des hommes provient de la façon dont ils ont combattu leurs maux ».

Quelles sont les données sur l'efficacité des approches thérapeutiques fondées sur la pleine conscience ?

Nous disposons aujourd'hui d'un nombre relativement important d'études scientifiquement valides (comparaison avec un groupe témoin, répartition aléatoire des sujets, évaluation pré- et post-traitement, etc.) attestant de l'intérêt de la méditation de pleine conscience dans différents troubles médicaux ou psychiatriques [2]. Ces études portent sur des domaines variés (stress, cardiologie, douleurs chroniques, dermatologie, troubles respiratoires, etc.) et des populations diverses (patients, étudiants). Ainsi une étude portant sur des patients cancéreux montre-t-elle des bénéfices mesurables et significatifs au niveau de l'humeur, de la fatigue et de divers symptômes liés au stress [19]. Une autre, conduite auprès de lombalgiques chroniques [13], atteste d'une amélioration dans la tolérance à la douleur et l'activité physique (rappelons que l'immobilisation est actuellement considérée comme aggravant les lombalgies).

Dans le domaine de la psychiatrie, on prête une attention toute particulière au programme MBCT (*mindfulness based cognitive therapy*) (voir Tableau 67-1), dans la mesure où il a montré, au travers de plusieurs recherches, une efficacité dans des situations mettant souvent les thérapeutes en échec, comme la prévention des rechutes dépressives [20], notamment chez les patients ayant présenté trois épisodes ou davantage : on observe moins de récurrences durant la période de suivi, et si celles-ci ont lieu, elles se produisent plus tard (bien évidemment, cela ne concerne que les patients qui sont restés *observants* de la pratique méditative). Ou encore dans certaines dépressions résistantes [1] ou chroniques [10], ainsi que sur les idées suicidaires [7]. Mais la méditation de pleine conscience n'a pas été à ce jour validée lors des périodes aiguës de la maladie dépressive, et reste avant tout un outil de prévention. Selon les études,

elle permet de diminuer la fréquence des récurrences, ou d'allonger les périodes de rémission [4]. Dans ce cadre, son efficacité est comparable au maintien sous antidépresseur [18].

MÉCANISMES D'ACTION

Remarques générales

Les mécanismes d'action de la pleine conscience sont multiples, mais semblent se situer principalement à trois niveaux [23] :

- celui de la régulation cognitive ; les sujets entraînés identifient mieux les démarrages des pensées négatives, et se font du coup moins « piéger » par leur dégénérescence en des cycles prolongés de rumination ; globalement, le vagabondage mental est réduit par la pratique de la pleine conscience [14] ;

- celui de la régulation émotionnelle ; la pratique régulière de la pleine conscience permet de développer des capacités accrues d'acceptation, de recul et de modulation envers les émotions douloureuses [15], mais aussi, probablement, de recul envers les émotions agréables, que l'on apprend à « savourer sans s'emballer », comme le disait un des participants bipolaires à nos groupes ;

- celui de la régulation attentionnelle, dont on sait qu'elle favorise par ailleurs les deux précédentes [11, 21].

Sachant que, dans la plupart des souffrances psychologiques, quelle qu'en soit la nature, la rumination [16] et la dérégulation émotionnelle [17] jouent un rôle très aggravant, la pleine conscience représente donc un réel intérêt comme outil adjuvant aux différentes prises en charge, médicamenteuses ou psychothérapeutiques.

Données expérimentales

La pratique de la pleine conscience entraîne une amélioration de la modulation émotionnelle, dont on commence à cartographier les voies neurales. Ainsi, après un entraînement standard de 8 semaines, les sujets chez qui on induit des émotions de tristesse vont-ils présenter des modifications de leur dynamique fonctionnelle cérébrale, allant dans le sens d'une moindre activation des aires langagières (dites de Wernicke et de Broca) et d'une activation accrue des zones associées à la sensibilité intéroceptive. Autrement dit, l'impact de la tristesse

est davantage amorti chez les méditants par sa « digestion » à un niveau corporel, que par un traitement rationnel et verbal, comme chez les non-méditants : les méditants acceptent plus ou moins consciemment d'éprouver physiquement la tristesse, sans trop vite chercher à la « résoudre » mentalement (ce qui peut parfois conduire à des ruminations stériles). Cette attitude ne peut se résumer à un simple détachement et désengagement vis-à-vis des événements de vie tristes, puisque les deux groupes (méditants et non-méditants) obtiennent les mêmes scores en termes d'évaluation subjective de la tristesse éprouvée [5].

On a aussi pu montrer que les sujets présentant une aptitude spontanée à éprouver des moments de pleine conscience présentaient au repos (en l'absence de stimulation émotionnelle) une moindre activité des zones cérébrales autoréférentielles (activées en cas de réflexions sur soi, clairement augmentées par exemple dans les dépressions) et une moindre activité au repos de la zone des amygdales cérébrales (zone d'où sont lancés notamment les messages d'alerte émotionnelle, et qui est par exemple anormalement active dans les états anxieux et dépressifs). En cas d'exposition à des stimulations à signification émotionnelle, ces sujets naturellement enclins à la pleine conscience présentaient également une moindre réactivité de l'amygdale cérébrale droite [22]. La pleine conscience semble donc associée à une moindre tendance à se focaliser sur soi et une meilleure stabilité émotionnelle, au repos et en situation « émouvante », attestées par l'imagerie cérébrale.

APPLICATIONS AU TROUBLE BIPOLAIRE

Données cliniques

Les remarques qui suivent sont issues de notre pratique des groupes de pleine conscience dans le service hospitalo-universitaire de l'hôpital Sainte-Anne, où nous conduisons depuis 2004 des séances auprès de patients présentant des dépressions récurrentes, des troubles anxieux chroniques et des patients bipolaires stabilisés.

Prise de conscience d'un flux de pensées associatives

Lors de la première séance du protocole, chaque participant reçoit un grain de raisin sec, et il est invité

à faire un exercice qui constitue à calmement et lentement observer le raisin, le toucher, le renifler, le mettre dans sa bouche sans le mâcher tout de suite, mais en prenant le temps de ressentir son goût, donner un premier coup de dent et ressentir la différence, etc. Cet exercice est destiné à faire prendre conscience que, la plupart du temps, nous effectuons quantité d'actes quotidiens sans y prêter la moindre attention (face à un raisin sec, nous l'engouffrons dans notre bouche sans y penser et sans le savourer vraiment). À l'issue de l'exercice, qui dure environ 20 minutes (!), les participants sont invités à donner leur ressenti de ce qu'ils viennent de vivre. Les participants bipolaires se différencient nettement des autres par l'intensité de leur production de pensées durant l'exercice, et ils racontent volontiers toute la série d'associations qui se produit alors à leur esprit : « le grain de raisin m'a fait penser à un tout petit menhir dressé dans la paume de ma main, qui m'a fait penser à la Bretagne, où je passais mes vacances quand j'étais enfant, j'ai revu ma grand-mère, puis son enterrement, et mes parents, j'ai repensé à notre conflit actuel, puis à ma sœur avec qui j'en ai parlé ce week-end, etc. » Rappelons que ce sont bien sûr des patients en rémission de leur trouble, et non en manie ou hypomanie. Ils sont souvent eux-mêmes surpris de découvrir toute cette activité mentale intense et automatique, et surtout de voir qu'elle est moindre, en rapidité et en intensité, chez les autres participants (qui présentent pourtant eux aussi une permanence de flux de pensées).

Prise de conscience du bruit de fond permanent de la pensée et des impulsions à agir

Les patients bipolaires, là encore de manière plus nette que les autres, chez qui ces phénomènes existent aussi, décrivent à quel point le fait de s'arrêter et de ne rien faire, qui caractérise toute forme de pratique méditative, engendre chez eux de l'inconfort et de la difficulté : ils prennent alors conscience du flot permanent de pensées qui les habite, mais aussi des impulsions à agir (bouger, penser, ouvrir les yeux, se gratter le nez, se demander quand va se terminer l'exercice...). Ils réalisent également à quel point ils ont du mal à contrôler ce mouvement de leur esprit et à quel point ils régulent aussi habituellement ce phénomène au travers d'une permanence de réflexions et d'actions impulsives, non réfléchies et non contrôlées.

Prise de conscience de l'emballement des émotions positives

Dans la pleine conscience, il est demandé aux participants de ne pas « s'accrocher » aux pensées et émotions, qu'elles soient agréables ou désagréables. Dans le cas des secondes, cet entraînement est destiné à éviter les ruminations. Dans le cas des premières, il a pour but d'éviter la recherche systématique de faire durer les ressentis positifs, ce qui conduit souvent à s'inquiéter de leur possible disparition (« inquiétude du bonheur »). Pour les patients bipolaires, une autre constatation s'impose à eux, au travers des nombreuses occasions d'auto-observation de leurs états mentaux permises par la méditation : lorsqu'ils ressentent des activations agréables, leur tendance spontanée va dans le sens d'une excitation psychomotrice, vers un emballement, une sorte de « rumination positive » avec un désir de passage à l'acte joyeux. Là où la pleine conscience recommande de simplement savourer ce qui est agréable, sans chercher à l'amplifier ou à le faire durer.

Données expérimentales

Les patients bipolaires présentent une tendance à « ruminier » leurs ressentis émotionnels, que ces derniers soient agréables ou désagréables. Il semble que cette double tendance soit associée à un nombre accru d'épisodes de rechutes, dépressives ou maniaques [6].

Une étude, conduite par notre groupe [9] auprès de 28 participants à nos sessions (dont certains seulement étaient bipolaires) avait montré les bénéfices immédiats en post-groupe de l'entraînement de type MBCT sur le contrôle des tendances impulsives, notamment sous l'effet des émotions négatives, et l'amélioration de la capacité à rester concentré même face à des tâches ennuyeuses ou difficiles. Nous avons retrouvé par ailleurs les résultats habituels en matière de diminution des tendances à la rumination et à l'autodévalorisation.

Des recherches utilisant l'électro-encéphalographie (EEG) montrent des perturbations associées aux fonctions attentionnelles chez les patients bipolaires, par rapport aux sujets contrôles (activité θ diminuée, activité β accrue, ratio θ/β diminué au repos dans les zones corticales frontales et cingulaires, amplitude de l'onde P-300). Après les interventions MBCT, ces anomalies sont globalement améliorées, allant dans le sens d'un contrôle attentionnel amélioré [8].

Efficacité clinique

Toutes les études MBCT incluant des patients bipolaires en rémission ont montré la faisabilité du protocole auprès d'eux, de même que les études pilotes conduites qui leur ont été entièrement dédiées [12]. Les données sur le long terme manquent actuellement, mais les résultats préliminaires évoquent, dans certains travaux, une amélioration en termes de symptômes anxieux et d'idées suicidaires [24].

Conclusion et perspectives

Les approches fondées la pleine conscience représentent probablement un grand intérêt en tant qu'outil adjuvant à la prise en charge médicamenteuse, psychologique et éducative des patients bipolaires.

On peut aussi se poser la question d'un point de vue sociologique. La vogue actuelle de la pleine conscience est-elle un symptôme social ? Après avoir longtemps été cantonnée dans les domaines de la spiritualité et du développement personnel, la méditation, notamment dans sa forme dite de pleine conscience, vient de faire une irruption remarquée dans le champ de la psychiatrie et des neurosciences. Et elle connaît une vogue médiatique inédite dans son histoire. On peut s'interroger à ce propos et se demander si un tel succès ne répond pas, finalement, à un besoin fondamental : celui d'introspection, de calme, de lenteur, de continuité... Alors que nos conditions de vie tendent à nous priver de tout cela (toujours plus de sollicitations, d'interruptions, d'agitation). Et tout comme, dans des sociétés devenues sédentaires, le sport et l'activité physique comblent notre besoin inné de mouvement (sous peine de problèmes de santé), notre désir de méditation pourrait combler, quant à lui, notre besoin tout aussi fondamental de ressentir régulièrement un mode de présence au monde (la méditation ne conduit pas au retrait ou à l'indifférence) basé sur le recul et le ressenti non verbal : une forme de conscience attentive et tranquille. Précisément celle que nos patients bipolaires, sans doute plus fragiles que les autres face aux multiples pollutions attentionnelles de nos sociétés modernes, auraient grand bénéfice à cultiver régulièrement.

RÉFÉRENCES

1. BARNHOFER T, CRANE C, HARGUS E et al. Mindfulness-based cognitive therapy as a treatment for chronic depression : a preliminary study. *Behav Res Ther*, 2009, 47 : 366-373.

2. BERGHMANS C, TARQUINIO C, MARINA K, STRUB L. La méditation comme outil psychothérapeutique complémentaire : une revue de question. *J TCC*, 2009, *19* : 120-135.
3. JERMANN F, BILLIEUX J, LAROI F et al. Mindful attention awareness scale (MAAS) : psychometric properties of the french translation and exploration of its relations with emotion regulation strategies. *Psychol Assess*, 2009, *21* : 506-514.
4. BONDOLFI G, JERMANN F, DER LINDEN MV et al. Depression relapse prophylaxis with mindfulness-based cognitive therapy : replication and extension in the Swiss health care system. *J Affect Disord*, 2010, *122* : 224-231.
5. FARB NA, ANDERSON AK, MAYBERG H et al. Minding one's emotions : mindfulness training alters the neural expression of sadness. *Emotion*, 2010, *10* : 25-33.
6. GRUBER J, EIDELMAN P, JOHNSON SL, SMITH B et al. Hooked on a feeling : rumination about positive and negative emotion in inter-episode bipolar disorder. *J Abnorm Psychol*, 2011, *120* : 956-961.
7. HARGUS E, CRANE C, BARNHOFER T, WILLIAMS JM. Effects of mindfulness on meta-awareness and specificity of describing prodromal symptoms in suicidal depression. *Emotion*, 2010, *10* : 34-42.
8. HOWELLS FM, IVES-DELPIERI VL, HORN NR, STEIN DJ. Mindfulness based cognitive therapy improves frontal control in bipolar disorder : a pilot EEG study. *BMC Psychiatry* 2012, *12-15* : 1-8.
9. JEANNINGROS R, ANDRÉ C, BILLIEUX J. Effects of mindfulness-based cognitive therapy on cognitive emotion regulation and impulsivity. Communication présentée lors du congrès de l'European Association of Behavioural and Cognitive Therapy, Genève, 2012.
10. KENNY MA, WILLIAMS JMG. Treatment-resistant depressed patients show a good response to mindfulness-based cognitive therapy. *Behav Res Ther*, 2007, *45* : 617-625.
11. LUTZ A, SLAGTER HA, DUNNE JD, DAVIDSON RJ. Attention regulation and monitoring in meditation. *Trends Cogn Sci*, 2008, *12* : 163-169.
12. MIRABEL-SARRON C, SIUBUD DOROCANT E, SALA L et al. Mindfulness based cognitive therapy (MBCT) dans la prévention des rechutes thymiques chez le patient bipolaire I : une étude pilote. *Ann Méd Psychol*, 2009, *167* : 686-692.
13. MORONE NE, GRECO CM, WEINER DK. Mindfulness meditation for the treatment of the chronic low back pain in older adults. *Pain*, 2008, *134* : 310-319.
14. MRAZEK MD, SMALLWOOD J, SCHOOLER JW. Mindfulness and mind-wandering : finding convergence through opposing constructs. *Emotion*, 2012, *12* : 442-448.
15. NIELSEN L, KASNAK AW. Awareness of subtle emotional feelings : a comparison of long-term meditators and non-meditators. *Emotion*, 2006, *6* : 392-405.
16. PAPAGEORGIU C, WELLS A. Depressive rumination. Nature, theory and treatment. Chichester, Wiley, 2004.
17. ROTTENBERG J, JOHNSON SL. Emotion and psychopathology. Bridging affective and clinical science. Washington, American Psychological Association, 2007.
18. SEGAL ZV, BIELING P, YOUNG T et al. Antidepressant monotherapy vs sequential pharmacotherapy and mindfulness-based cognitive therapy, or placebo, for relapse prophylaxis in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2010, *67* : 1256-1264.
19. SPECA M, CARLSON LE, GOODEY E, ANGER M. A randomised wait-list controlled trial : the effects of MBSR program on mood and symptoms of stress in cancer outpatients. *Psychosom Med*, 2000, *62* : 613-622.
20. TEASDALE JD, SEGAL ZV, WILLIAMS JM et al. Prevention of relapse/recurrence in major depression by mindfulness-based cognitive therapy. *J Consult Clin Psychol* 2000, *68* : 615-623.
21. WADLINGER HA, ISAACOWITZ DM. Fixing our focus : training attention to regulate emotion. *Pers Soc Psychol Rev*, 2011, *15* : 75-102.
22. WAY BM, CRESWELL JD, EISENBERG NI, LIBERMAN MD. Dispositional mindfulness and depressive symptomatology : correlations with limbic and self-referential neural activity during rest. *Emotion*, 2010, *10* : 12-24.
23. WILLIAMS JMG. Mindfulness and psychological process. *Emotion* 2010, *10* : 1-7.
24. WILLIAMS JMG, Y. ALATIQ Y, CRANE C et al. Mindfulness-based cognitive therapy (MBCT) in bipolar disorder : preliminary evaluation of immediate effects on between-episode functioning. *J Affect Disord*, 2008, *107* : 275-279.

FAMILLE ET TROUBLES BIPOLAIRES

.....

K. M'Bailara et C. Gay

La famille occupe une position unique dans l'observation du comportement et de l'humeur du patient [28]. Pourtant peu d'études, d'ouvrages [23, 36] (témoignages ou romans [2, 59]) portent un regard sur la place spécifique des familles dans le trouble bipolaire. Selon N. Favez [17], la plupart des approches thérapeutiques de la famille s'attardent peu sur l'épineux problème de sa définition : « elles considèrent en général, comme famille, l'ensemble des personnes vivants sous le même toit, ou les ascendants des consultants (dans les approches intergénérationnelles), voire plus simplement prennent la famille « telle qu'elle se présente » en consultation ». La question des familles fait écho au fonctionnement d'un système régit par des règles et des valeurs qui lui sont propres. Les principes de la différence des sexes, des générations et des rôles de chacun sont ancrés dans le système. La vie en commun leur a permis de développer des modes interactifs spécifiques [46]. De ce fait, la problématique de la santé ne concerne pas uniquement le porteur de la pathologie, mais inclut le système familial tout entier. Ainsi ce chapitre a-t-il pour objectif de décrire le milieu intersubjectif du patient, selon la pensée complexe [47]. Rien n'existe à l'état isolé et toute unité du vivant est analysable en sous-système et se trouve être un élément d'une composante plus large. En ce sens, le patient est un élément de son système familial et la pathologie fait partie intégrante de ce système autant qu'elle fait partie du patient. Afin de ne pas rester dans une logique binaire, la revue de la littérature se penchera autant sur l'impact du trouble bipolaire sur la famille que sur la place de la famille dans l'expression du trouble. Enfin, une dernière partie s'attachera à décrire l'importance des thérapies incluant le système familial.

IMPACT DU TROUBLE SUR LA FAMILLE

Famille et psychopathologie

Les processus relationnels familiaux sont en lien avec le développement de l'individu mais ils ne peuvent être considérés isolément. Selon N. Favez [17], « la réalité du développement individuel est complexe, et le bien-être ou la santé mentale sont des construits qui sont déterminés par de multiples facteurs ». La pathologie est un phénomène qui se construit dans le temps [19] et les différents facteurs d'influence vont interagir entre eux et s'influencer réciproquement, tout comme la pathologie « en construction » va modifier certains de ces facteurs. La question qui se pose est celle de la spécificité du « niveau » familial dans la compréhension de la pathologie (ou des difficultés d'adaptation) individuelle. En d'autres termes, « est-ce qu'il y a un apport spécifique des relations familiales à la compréhension du développement individuel, ce qui, de là, légitime la nécessité de les évaluer dans une situation clinique ? » [17]. Dans ce domaine, il s'agit de ne pas confondre causalité et interdépendance. Dans la représentation sociale, au niveau individuel mais aussi parfois institutionnel, les individus attribuent le déclenchement des troubles à des facteurs uniquement familiaux. L'imaginaire collectif véhicule aussi l'idée qu'un milieu familial carencé induit des difficultés dans la vie adulte. Peu de place est laissée à la notion de résilience. Pourtant les études ne confirment pas le lien de causalité entre événement dans l'enfance et développement d'une pathologie bipolaire à l'âge

adulte. Le concept de vulnérabilité permet de mieux saisir la différence entre cause et facteur de risque.

La question de la vulnérabilité

L'annonce du diagnostic soulève la question de l'attribution causale. Souvent les patients et les familles adoptent une histoire autour de cette question du « pourquoi nous » ? Pourquoi est-il malade ? Est-ce transmissible ? Est-ce lié à l'histoire dans l'enfance ? Quel est le poids des traumatismes ? La question du rationnel est loin de suffire à contrebalancer ces mythes tant leur fonction dépasse la question de la compréhension des mécanismes inhérents à la maladie. En effet, à ce niveau, d'autres enjeux sont bien plus prégnants. Il s'agit par exemple de la question de la place du sujet malade dans sa famille, il peut s'agir aussi de la question des valeurs, des mythes familiaux, de la question de la dette ou encore de la loyauté qui vont dicter l'histoire qui se crée autour du déclenchement de la pathologie.

Les représentations sociales ont un impact puissant sur les représentations familiales des causes de la pathologie. Ce point peut aussi être lié à la difficulté pour les familles de comprendre le modèle diathèse-stress, principal modèle mis en avant à l'heure actuelle pour expliquer le déclenchement de la pathologie. Le trouble bipolaire est considéré comme une pathologie à étiologie plurifactorielle répondant bien au modèle biopsychosocial actuellement développé en psychopathologie. Ainsi, bien que l'ancrage génétique du trouble bipolaire ne soit plus à démontrer, celui-ci ne suffit pas à expliquer son expression. La vulnérabilité environnementale est représentée souvent comme le détonateur qui vient s'intégrer aux facteurs de prédisposition. À un niveau scientifique, ce modèle aide dans la pratique à s'extraire des raisonnements causalistes sur l'étiologie des troubles pour envisager un modèle circulaire et plurifactoriel, les facteurs de risque interagissant les uns avec les autres. Complexe à expliquer pour les praticiens, ce modèle s'avère difficile à intégrer pour les familles. Ces dernières intègrent fréquemment que, même si la génétique ne fait pas tout [1], sa part suffit à trouver de quelle branche familiale la pathologie provient.

De récents travaux montrent que les traumatismes dans l'enfance sont des facteurs environnementaux associés aux troubles bipolaires [15]. Plus d'un patient sur deux présente des antécédents de traumatisme sévère pendant l'enfance [26]. La présence de traumatismes est associée à un développement plus précoce, à une évolution plus sévère de la pathologie, mais aussi

à une augmentation de l'exposition et de l'accumulation d'événements de vie négatifs stressants à l'âge adulte [35]. Les sous-catégories d'abus sont étroitement inter-reliées. Les abus émotionnels sévères sont associés à la prise de substances au cours de la vie et à des cycles rapides au cours de l'année précédant l'étude. Les abus sexuels dans l'enfance sont significativement associés aux tentatives de suicide. Les formes multiples d'abus sont associées à la fois aux cycles rapides et aux tentatives de suicide [21]. Dans la pratique clinique, il convient donc être attentif aux antécédents d'abus dans l'enfance qui peuvent compliquer la prise en charge des patients atteints de troubles bipolaires [4] et porter une attention particulière à la manière dont ils ont été vécus [14]. Par ailleurs, du fait de l'impact des psychotraumatismes sur l'évolution de la pathologie, le dépistage et la prise en charge précoces devraient réduire les risques d'une évolution défavorable et de co-morbidités (troubles graves de la personnalité, addictions) [34]. À ce stade, l'intervention de mesures psychosociales devient une nécessité [8]. Les études prenant en compte les antécédents traumatiques des patients illustrent bien l'importance du rôle de la dynamique familiale dans l'apparition et l'évolution de la pathologie [56].

À l'inverse, la décompensation d'un trouble bipolaire chez une personne a un impact sur l'homéostasie familiale.

Impact du trouble sur les membres de la famille

L'annonce diagnostique de pathologies graves telles que des maladies cancéreuses est vécue comme une collision catastrophique et une crise existentielle profonde [12]. La réaction face à l'annonce d'un trouble psychiatrique peut être comparable au sein de la famille, mais elle peut s'exprimer différemment. En effet, de nombreuses familles souhaiteraient pouvoir manifester un sentiment de soulagement sans risquer d'être jugées. Proposer une autre vision des comportements, attitudes ou réactions incompréhensibles, inquiétantes voire irrationnelles et en reconnaître la dimension pathologique est la première étape de l'acceptation. L'identification du trouble et sa dénomination, sans jugement ni responsabilisation, permettent à l'entourage d'avoir un autre regard et un autre vécu. Pour d'autres, l'annonce s'accompagne d'une incompréhension totale. Les conséquences de l'annonce sont donc diversifiées. Mais, à ce stade, le choix des mots, la qualité de l'information, la prise

en compte des réactions de la famille, la mise en place d'un véritable échange et d'une réelle interactivité permettront de limiter les dommages collatéraux, en particulier celui de la honte, de la culpabilité, du déni, du rejet, de la stigmatisation... À l'image des patients, les familles traversent des étapes successives d'adaptation à la pathologie, incluant des phases de déni, de colère, d'ambivalence et anxiété [28]. Ce processus, souvent apparenté au deuil, redéfinit la place et les rôles de chacun des membres au sein de la famille. Les mythes familiaux sont régulièrement ravivés à cette étape, fragilisant ainsi l'équilibre du groupe.

Au-delà de l'acceptation du diagnostic, cette pathologie entraîne des réactions au niveau familial. « La vie de couple et les relations amicales ou familiales sont bien souvent éprouvées par cette maladie. Elle s'insinue en vous comme un voile de talc » [25]. Maria Reinares et Edouard Vieta [54] décrivent aussi bien des dommages objectifs que subjectifs. Les premiers concernent la gestion du quotidien, les tensions intrafamiliales, la réduction des relations sociales, le ralentissement l'évolution de carrière, les problèmes financiers et les conséquences sur la fratrie. Les seconds concernent le stress plus ou moins chronique par peur des rechutes ou des troubles du comportement. À propos des dommages objectifs, les troubles bipolaires s'accompagnent d'un niveau de handicap élevé. Selon la Haute Autorité de santé (2010) en France : « La maladie peut entraîner, notamment lors des épisodes, des difficultés familiales (conflits conjugaux, divorce), sociales (perte des amis), professionnelles (conflits professionnels, démissions irrégulières, licenciements), des problèmes financiers et, plus exceptionnellement des difficultés judiciaires. » En ce sens, les troubles bipolaires peuvent constituer une véritable épreuve pour la famille. Les remaniements intrafamiliaux en sont une illustration. En 1991 Martine Bungener [6, 7] avait participé avec l'aide de l'UNAFAM (Union nationale de familles et amis de personnes malades et/ou handicapés psychiques) à l'évaluation de l'impact des troubles mentaux sur la famille. L'objectif était d'interroger les familles adhérentes sur leurs conditions de vie et leurs difficultés. Une nouvelle enquête est menée 20 ans après avec le Cermes-3 (Centre de recherche médecine, science, santé et société) et l'UNAFAM. L'objectif est de « mener une exploration fine de la charge que représente la maladie pour un aidant et les moyens d'y faire face » [6]. Selon les auteurs, il s'agit de contribuer activement à l'étude du fardeau supporté par l'entourage familial, sa nature, ses répercussions, de comprendre le plus précisément possible l'aide apporté au proche

malade, tant sur le plan financier, moral que social, et de reconnaître la fonction de « veilleur inquiet » que cet entourage assure.

Martine Bungener [6] souligne un certain nombre de points fondamentaux. « Sans avoir choisi ce qui leur arrive, les personnes amenées à prendre en charge un malade ne sont pas des « victimes » passives. » Elle insiste sur la nécessité de tenir compte des interactions entre les deux types d'acteurs : malades et soignants, malades et aidants. La famille peut devenir un maillon officiel et fiable de la chaîne thérapeutique à la mesure de ses capacités à aider la personne malade à mieux vivre, à condition de ne plus considérer son implication comme allant de soi et d'aménager les conditions de son action [6]. Selon le même auteur, il importe de permettre à l'entourage « d'exercer un choix librement consenti quant à la forme possible de son action mais surtout de mettre en place des processus d'aide et de soutien nécessaires à la prévention de son usure et à son maintien satisfaisant dans la longue durée ». Il s'agit alors de concevoir d'emblée la complémentarité famille/institutions de soins et d'accueil temporaire, d'aider à l'apprentissage familial et de former la famille à ses propres modalités d'action, d'organiser la fluidité, la mobilité et la souplesse du passage d'une structure ou d'une configuration d'aide à d'autres, en fonction des contingences de l'évolution de l'atteinte, des situations d'urgence, des modifications de la disponibilité et des capacités de l'entourage. Cet auteur insiste aussi sur le manque de structures de vie intermédiaires entre le domicile des parents et l'hôpital « qui permettraient aux malades, même peu autonomes, de rompre les obligations de cohabitation imposées et de s'extraire du milieu familial sans pour autant distendre les liens établis... ».

PLACE DE LA FAMILLE DANS L'EXPRESSION DU TROUBLE

Modification des rôles dans la famille

Du fait du haut niveau de handicap qui peut être associé aux troubles bipolaires, nombre de personnes se retrouvent en position d'aidant familial (la notion d'aidant naturel étant définie par le Code de santé public et réservé en principe aux cas de limitations fonctionnelles des membres en lien avec un handicap physique). En France, selon le Code de l'action sociale et des familles, est considéré comme un aidant

familial, le conjoint, le concubin, la personne avec laquelle la personne handicapée a conclu un pacte civil de solidarité, l'ascendant, le descendant ou le collatéral jusqu'au quatrième degré de la personne handicapée, ou l'ascendant, le descendant ou le collatéral jusqu'au quatrième degré de l'autre membre du couple qui apporte l'aide humaine et qui n'est pas salarié pour cette aide. Ce n'est pas un soignant et pourtant il est souvent en première ligne face aux expressions de la pathologie et à la gestion des conséquences tant humaines que sociales ou financières.

La posture d'« aidant-aimant » [23] peut rendre l'aidant vulnérable à la détresse. Elle peut aussi impacter sa qualité de vie ainsi que sa santé. Depuis les travaux de D. Perlick [51] l'importance du « fardeau » (*burden*) familial a été nettement identifiée pour quantifier l'implication et la souffrance des proches. Cette étude effectuée auprès de 500 aidants a repéré un fardeau modéré ou élevé en lien avec les problèmes de comportement du patient pour 89 p. 100 des cas, en lien avec des dysfonctionnements dans les rôles pour 52 p. 100 et en lien avec des perturbations de routine du ménage pour 61 p. 100 des cas. Un fardeau élevé est associé à une majoration des problèmes de santé physique, de symptômes dépressifs, de comportement à risque, d'utilisation de services de soin, des besoins de soutien financier et à moins de soutien social par rapport aux aidants ayant un faible niveau de fardeau. Nombre d'aidants souffrent eux-mêmes de problèmes de santé (y compris mentale). Dès 2001, G. Dore et al. [13] avaient mis en évidence des difficultés relationnelles avec le patient lors des phases de décompensations thymiques, associées à un impact sur le fonctionnement général de l'aidant (social, professionnel...).

Les travaux récents rapportent des symptômes psychiatriques chez les aidants avec 46 p. 100 d'entre eux qui présentent une dépression et 32,4 p. 100 qui ont recours au système de soins [57]. La nature des relations d'aide semble avoir une influence sur la nature des symptômes des aidants. L'ensemble des données sur la vulnérabilité des aidants fait considérer leur état de santé (autant physique que psychique) comme un problème de santé publique. Cependant, il existe peu d'études sur les thérapies visant à soutenir et soulager les aidants [32]. Il semblerait que, contrairement aux aidants des patients souffrant de pathologies somatiques, le fardeau tend à augmenter avec le temps chez les aidants. L'allègement de ce fardeau doit s'envisager dès l'hospitalisation du patient au moyen d'interventions familiales [29]. D'autant qu'intervenir auprès des aidants peut aider à pallier le peu de connaissances

qu'ils ont sur la pathologie [13], à diminuer la pression liée à l'état d'aidant [50] et à diminuer des coûts de santé [57].

Introduit en France par l'UNAFAM, le programme d'entraide Prospect propose des ateliers d'échanges entre pairs. Il a été mis en œuvre dans une quinzaine de pays d'Europe, avec un financement de la Commission européenne. Il est disponible en douze langues et se décline en trois sous-programmes complémentaires : Prospect famille et amis, Prospect personnes ayant l'expérience intime de la maladie et Prospect professionnels [11]. Grâce à ce partage d'expérience, les aidants peuvent retrouver une dynamique psychique orientée vers l'avenir. Depuis 2005, année de la mise en place de ce programme, 1 500 familles ont partagé leur expérience et développé leur savoir-faire face à la maladie psychique.

Chaque atelier débute par le rappel de principes fondamentaux : bienveillance, non-jugement et confidentialité. Le programme comprend 10 modules de 2 heures. Établis sur le même principe que les sessions psychoéducatives existantes, ils se déroulent selon une modalité progressive et structurée permettant échanges, réflexion et mise en commun d'expériences. Les échanges permettent de dépasser les sentiments de honte et d'impuissance. L'abord des questions autour des causes de la maladie est beaucoup plus nuancé que par le passé (où la famille se retrouvait au banc des accusés). La présentation du modèle bio-psychosocial permet de lutter activement contre la culpabilisation et la stigmatisation. Elle permet d'avoir un autre regard sur les troubles. L'impact positif de cette approche structurée a conduit la Caisse nationale de solidarité et d'autonomie (CNSA) à apporter un soutien financier ponctuel à l'UNAFAM, en 2009, dans le cadre de sa politique d'aide aux soignants.

Le fonctionnement familial : facteur de risque ou de protection

La question de la faute, de la culpabilité est souvent évoquée. On ne peut certes pas négliger les études qui ont mis en évidence le potentiel risque encouru par des enfants exposés à des systèmes familiaux dysfonctionnels. Mais à ce jour, il existe encore peu de travaux dans ce domaine [28]. La majorité des études s'est concentrée sur l'impact de la psychopathologie parentale et surtout maternelle sur le développement de l'enfant [48]. Il semblerait que les réactions des enfants et des membres de la famille face à un des leurs présentant une décompensation thymique

soient variables (notamment en fonction de la polarité de l'épisode). De plus le niveau de fonctionnement intercritique est aussi un facteur essentiel pour comprendre l'ajustement des familles et l'impact du trouble sur le fonctionnement familial. Ces éléments, davantage issus de la pratique clinique, mériteraient d'être validés par des études scientifiques. Cependant les modèles d'interaction au sein d'un système sont difficilement opérants.

Au niveau de la littérature scientifique, les modalités de communications sont souvent évaluées au travers du concept d'émotion exprimée, à savoir l'ensemble des commentaires émotionnels faits à propos d'un patient par son entourage [5]. Ainsi de nombreuses études ont-elles montré que les familles de patients bipolaires avaient un haut niveau d'expressivité émotionnelle qui se manifeste par un surinvestissement émotionnel dans la vie de l'autre, de l'hostilité ou des critiques [39]. Ces résultats sont retrouvés chez des familles dont un enfant est atteint de troubles bipolaires. En effet, malgré une bonne qualité de soins dispensés aux enfants, un dysfonctionnement est fréquemment observé dans les relations interpersonnelles et le développement personnel [3]. Une revue de littérature récente montre que beaucoup de familles ont un niveau élevé de conflits et un bas niveau de cohésion (soutien et entraide entre les membres) ou d'expression de soi (expression des sentiments de façon directe) [56]. Or, les rechutes dépressives ou maniaques peuvent être précipitées par un niveau élevé d'expression émotionnelle, à savoir par des propos personnels touchant le caractère du patient, des attitudes négatives ou des attributions causales universelles des symptômes. Ainsi comme le concluent M. Reinares et al. [54], l'évolution de la pathologie peut être influencée par certaines attitudes familiales telles que le haut niveau d'expression émotionnelle [31, 30, 45, 42, 52], un style affectif négatif [49] ou la combinaison des deux [44].

Les études montrent que la communication habituelle des familles de patients est un facteur de risque pour le déclenchement et l'évolution du trouble. Cependant, la communication peut devenir un levier thérapeutique et, de ce fait, devenir un facteur de protection. Il faut tenir compte du contexte familial dans la prise en charge des patients [3]. Travailler sur la dynamique familiale permet de mieux comprendre les enjeux autour du trouble et offrent des leviers thérapeutiques face à des patients qui paraissent résistants ou dont l'état de santé mentale semble s'aggraver malgré une thérapeutique pertinente au niveau pharmacologique et/ou psychosocial.

Le fonctionnement familial est-il un facteur de risque ou de protection ? Il semblerait que le concept de syndrome de vulnérabilité familiale puisse ouvrir une voie de compréhension pertinente de la psychopathologie du trouble bipolaire. Investiguer la présence d'un tel syndrome de vulnérabilité familiale permet de proposer une éventuelle thérapie familiale. Ainsi un facteur dit de risque pourrait-il devenir un facteur de protection.

THÉRAPIES

Alliance thérapeutique : la place des familles auprès des soignants

L'implication adaptée de la famille dans la prise en charge ne va pas de soi. Cette implication doit être médiatisée par les soignants. Selon ce principe, l'entourage est présent à tous les temps de la prise en charge du patient. Il aide le patient à consulter. Au cours ou après l'entretien diagnostique, il aide à repérer les signes de la maladie. En effet, les pratiques cliniques ont montré que 50 p. 100 des patients bipolaires ne repèrent pas les phases maniaques [24]. Le diagnostic va donc, dans la mesure du possible, être étayé par l'information obtenue auprès des familles. La famille est un soutien au cours du traitement des phases aiguës et elle peut aider pour un retour plus rapide à l'état de base et à une meilleure gestion du quotidien. Par ailleurs, la famille peut jouer un rôle majeur dans la prévention des rechutes. Elle peut apprendre à en repérer les prodromes et à appliquer des stratégies adaptées en cas de rechute. Ainsi, pour H. Cuche et coll. [10], « l'entourage est une source importante d'information, un auxiliaire de grande valeur dans la conduite du traitement ». Depuis la désinstitutionnalisation des patients, ayant pour conséquence des durées d'hospitalisation de plus en plus courtes, les familles sont davantage impliquées dans le soin mais, sans informations sur la pathologie, elles risquent de se sentir démunies.

Dans la mesure du possible, des stratégies pour contacter les soignants devraient être mises en place entre la famille et le patient au cours des phases de normothymie [28]. Il s'agit de savoir déclencher « le plan d'urgence » de prise en charge, de rééquilibrage des rythmes sociaux, d'hospitalisation si nécessaire, de protection financière, etc. Selon C. Gindre et

F. Sorbara [25], « la “surveillance” des symptômes par l’entourage doit se faire dans un climat de bienveillance protectrice sans que vous vous sentiez épié, jugé ou privé de vos libertés ». Le concept de contrat thérapeutique est ici avancé comme validation d’une attitude à adopter lors des phases de décompensation éventuelle [25]. Ce contrat n’est possible que si l’alliance thérapeutique avec l’équipe soignante est de bonne qualité, en lien avec l’évolution d’une posture soignante de la toute-puissance du savoir à une posture valorisant la communication et l’interaction avec le patient et sa famille. L’importance de la transparence et du travail en équipe est capitale ; elle inclut la triade soignant-patient-famille dans une temporalité qui navigue de la crise à l’intercrise. Ce travail en interaction favorise la confiance, la qualité thérapeutique et permet parfois l’engagement dans une thérapie incluant la famille.

Prises en charge familiales

Il existe différents types de prises en charge familiales. Peu d’entre elles ont été soumises au principe de validation scientifique au moyen d’études contrôlées randomisées. Un modèle en particulier répond à ces critères et représente un exemple efficace de prise en charge à proposer face à un patient présentant un trouble bipolaire et sa famille. Au-delà de cette thérapie centrée sur la famille (*family-focused therapy* [FFT]), d’autres prises en charge d’une famille seule ou de groupes de familles proposent un travail thérapeutique pertinent au regard des problématiques les plus fréquemment rencontrées.

Psychoéducation

Afin de bien comprendre les enjeux du traitement des patients atteints de troubles bipolaires, en France, la Haute Autorité de santé a publié un rapport en 2010 avec quatre propositions dont « consulter lorsque vous ou votre entourage constate une modification de votre humeur ». Ce point renvoie à la nécessité pour les familles d’avoir compris la pathologie et de savoir la repérer. La psychoéducation paraît être une indication pertinente, voire indispensable. En effet, depuis la loi du 4 mars 2002, « toute personne a le droit d’accéder aux informations relatives à sa situation de santé [...] et d’être reconnue comme un acteur partenaire de sa santé avec les professionnels ». Aujourd’hui, l’éducation thérapeutique est un moyen de prévention incontournable qui s’inscrit dans le parcours de soin du patient et qui inclut son entourage.

L’éducation thérapeutique ne peut être réduite à la seule instruction à la pathologie. La posture éducative du soignant consiste à développer et valoriser les compétences des patients et des familles. « L’accent est porté sur l’acquisition de savoirs, le développement de comportements d’adaptation, ou encore la connaissance de soi comme une première étape nécessaire à l’émancipation du sujet, à son autonomie et à sa socialisation » [16]. L’éducation thérapeutique de l’entourage renvoie à la possibilité d’avoir une communication de bonne qualité autour de la pathologie. La famille apprend l’importance de la bonne distance. Il s’agit d’être ni dans l’hypervigilance anxieuse, ni dans l’absence d’implication. Répondre aux besoins sans pour autant étouffer et tout en accompagnant l’autonomisation renvoie clairement au concept de compétence de familles cher à Guy Ausloos.

Dans la littérature internationale autour des pathologies mentales, le terme de psychoéducation est préféré à celui d’éducation thérapeutique. Au niveau familial, l’intérêt est que les familles soient sensibilisées à l’importance de la reconnaissance précoce des signes et symptômes de l’hypomanie, de la manie, de la dépression et des états mixtes. Souvent les familles repèrent des signes prodromiques ayant échappé aux patients, de ce fait elles peuvent jouer un rôle crucial pour une intervention précoce. Par ailleurs, la psychoéducation aide les familles à maintenir un niveau de stress le moins élevé possible, dont on sait qu’il représente un facteur de protection pour le déclenchement de nouveaux épisodes.

Selon M. Reinares et son équipe [55], les interventions familiales ont neuf buts spécifiques :

- comprendre la nature de la maladie ;
- éviter la stigmatisation ;
- identifier les facteurs de déclenchement possible des épisodes ;
- identifier le plus tôt possible les symptômes d’une rechute ;
- planifier des stratégies d’adaptation lors de l’apparition de symptômes prodromiques ;
- planifier des stratégies d’adaptation pour les épisodes aigus ;
- planifier des stratégies d’adaptation pour les symptômes sub-cliniques ;
- prévenir et gérer les stress familiaux ;
- augmenter le bien-être et la qualité de vie.

Bien que les bénéfices de l’éducation thérapeutique du patient soient désormais incontestables [20], le passage à la pratique n’est pas encore généralisé. Pourtant la psychoéducation familiale en groupe, effectuée en parallèle du traitement classique, réduit le risque de

rechutes thymiques chez les patients, en particulier pour les phases maniaques et hypomanes [53].

Thérapie centrée sur la famille

À l'image des prises en charge proposées aux familles de patients atteints de schizophrénie, les thérapies centrées sur la famille (FFT) consistent en session de psychoéducation suivies d'une phase de travail sur la communication et sur les compétences en résolution de problèmes. Une première forme de thérapie familiale avait été proposée en 1990 sous le nom de « traitement familial comportemental pour patients avec troubles affectifs bipolaires » [18]. Le modèle empiriquement testé et validé par l'équipe de D. Miklowitz propose 21 sessions et inclut un plan de prévention des rechutes, un travail sur le rapport au traitement, des exercices de communication dans le but de réduire le haut niveau d'expression émotionnelle fréquemment retrouvé dans les familles de patients présentant un troubles bipolaire [38, 40]. L'objectif visé est bien l'amélioration du fonctionnement familial au regard de la nature des symptômes, de la prise en charge et de l'évolution de la pathologie ; le présumé étant qu'une meilleure connaissance des troubles par les membres de la famille favorise l'adaptation à la pathologie ainsi qu'une évolution plus favorable. La thérapie centrée sur la famille permet d'augmenter le délai entre les épisodes ainsi que d'améliorer l'adhésion au traitement. Par ailleurs, les résultats concernant la prévention et la gestion des crises sont meilleurs pour les phases dépressives que pour les phases maniaques [40].

Les objectifs du modèle sont [18, 42] :

- aider le patient et ses proches à accepter la pathologie et à dépasser les perturbations associées aux épisodes thymiques ;
- aider le patient et sa famille à admettre la notion de vulnérabilité et la possibilité de rechute ;
- en lien avec l'objectif précédent, aider le patient et la famille à accepter la prise d'un traitement au long cours ;
- aider le patient et ses proches à faire la part des choses entre la personnalité du patient et les symptômes dus aux troubles bipolaires ;
- apprendre au patient et à sa famille à gérer les événements de vie importants, heureux ou malheureux ;
- aider la famille à rétablir des relations interpersonnelles satisfaisantes.

Des études tendent aussi à montrer l'intérêt de ce type d'intervention auprès des adolescents présentant un trouble bipolaire et ayant un parent atteint de la

pathologie. La thérapie centrée sur la famille favorise la stabilisation de la symptomatologie dépressive (diminution du temps de rétablissement, diminution de la durée de la symptomatologie), mais ne change pas l'évolution de la symptomatologie maniaque [38]. D. Miklowitz et son équipe [37] ont proposé une version adaptée pour adolescents du modèle de thérapie centrée sur la famille (FFT-HR : 12 séances sur 4 mois) auprès d'adolescents ayant un parent atteint de troubles bipolaires. Une amélioration au cours des séances de la symptomatologie dépressive et hypomane a pu être mise en évidence chez les adolescents qui ont eu une bonne adhésion à la prise en charge. D'autre part, leur niveau de fonctionnement psychosocial a progressé. Cette étude est en faveur du développement précoce d'intervention psychosociale pour les jeunes ayant un membre de leur famille atteint par la pathologie et dont certains avaient aussi reçu un diagnostic de trouble de l'humeur uni- ou bipolaire.

Groupes multifamiliaux

La thérapie multifamiliale s'est inspirée des techniques de groupe pour l'appliquer aux familles. Il s'agit de regrouper plusieurs familles qui échangent sur leurs difficultés d'une part, mais aussi sur les ressources et leur capacité de résolution de problème. L'objectif est de « traiter l'individu malade, mais nous espérons repérer des comportements relationnels pathogènes. Notre but est de permettre aux familles elles-mêmes de découvrir ces *patterns* avec nous afin de jouer le rôle de co-thérapeute et s'apprendre l'une l'autre comment changer, voir les problèmes d'un autre œil » [33]. Les familles traversent différentes phases au cours de ce type de prise en charge. En premier lieu, la phase de soulagement émotionnel est reliée à la perception de soi et d'autrui comme des êtres inclus au sein de systèmes familiaux en souffrance. Les familles se sentent comprises au sein d'un groupe qui partage des vécus autour de la souffrance. Par la suite viennent l'hésitation et la résistance au changement qui sont associées à un fort sentiment de crainte, à la mesure de la nécessaire implication. Enfin, la phase d'ouverture est en lien avec l'abandon de la posture défensive et le développement d'un sentiment de confiance en soi qui permet de devenir soutien pour les autres. Ainsi les membres des différentes familles ne sont-ils pas au même stade en même temps avec les mêmes problématiques, l'entraide fonctionne en réseau de communication dont les co-thérapeutes sont le garant.

Certains principes sont efficaces au sein des groupes multifamiliaux. Celui de transmission par analogie correspond au fait d'observer des situations conflictuelles analogues à celles vécues dans sa propre famille. Le principe d'interprétation indirecte est lié au fait que le thérapeute s'adresse de manière générale en décrivant des situations que les familles s'approprient. Enfin, le principe d'identification croisée est applicable dès lors qu'un membre de la famille comprend son propre rôle en observant les membres d'autres familles occupant la même place que lui. « Le contexte multifamilial vise à garantir à chacun un épanouissement émotionnel direct qui lui offrira la possibilité de penser par lui-même » [22]. L'un des enjeux est de rompre l'isolement et de diminuer la souffrance et la détresse souvent incommunicables à autrui [36]. Malheureusement, la thérapie multifamiliale pour la prise en charge des patients bipolaires et de leurs proches est très peu répandue en pratique clinique.

Psychothérapies familiales systémiques

Ces psychothérapies ont pour cible le système interpersonnel de l'homme souffrant. La famille est appréhendée en tant que système. Bien qu'il existe de nombreux courants théoriques au sein de cette approche, tous s'intéressent au patient dans son contexte et pas uniquement dans son fonctionnement psychique individuel. L'attitude du patient peut prendre sens au regard des modalités de communication de son système familial. Le psychothérapeute se centre sur la communication dans la famille, sur les interactions dysfonctionnelles et repère les éléments de conservation de l'homéostasie familiale, l'idée serait que le symptôme du patient peut venir protéger la famille du changement. Le psychothérapeute procède à des « recadrages », c'est-à-dire à des interprétations qui donnent un sens différent aux comportements qui peuvent traduire l'effort du système pour le maintien de l'homéostasie. La communication, voire les dysfonctionnements dans les interactions familiales, est au cœur de la psychothérapie systémique. Avec certaines familles, il sera pertinent d'explorer comment les solutions cherchées par la famille pour résoudre leurs difficultés ont soit maintenu les difficultés problème, soit sont devenues un problème. Avec d'autres familles, se centrer sur la question des cycles de vie permettra d'ouvrir une perspective temporelle non négligeable. Lors d'un changement de cycle de vie de la famille, l'homéostasie du système subirait des perturbations.

De ce fait, des rétroactions négatives comme la dépression peuvent se développer chez un des membres du système. Le maintien du statu quo empêche l'entrée dans le nouveau cycle de vie, voire même une régression à un stade antérieur. Par exemple, certaines familles se trouvent en difficulté lors de l'accompagnement vers l'autonomisation d'un des enfants au moment du passage vers le statut social d'adulte. Plutôt que d'évoluer vers une étape d'individuation-séparation, l'enfant se retrouvera dans une situation de co-dépendance par rapport au système, modalité relationnelle qui fait écho à des étapes développementales précédentes. Ce type de famille semble en proie à un arrêt du temps. Dans d'autres cas, le psychothérapeute peut observer les membres d'une famille prisonniers de liens de complémentarité. Il n'y a de place ni pour les besoins propres de chacun des membres, ni pour le développement individuel [58]. « Chacun est contrôlé et limité par l'autre et devient ainsi le fardeau et le prisonnier de celui-ci » [27]. Ces quelques exemples montrent bien qu'il n'existe pas une typologie familiale confrontée aux troubles bipolaires. Dès lors, la psychothérapie systémique familiale va tenir compte de la singularité des modalités d'interaction et de communication d'une famille tout en ayant une approche globale de son fonctionnement, de son environnement.

CONCLUSION

Au-delà de l'importance incontestable du traitement pharmacologique, la prise en charge des familles a toute sa place dans le dispositif de soins. De nombreuses études ont montré le bénéfice général de la prise en charge des familles confrontées aux troubles bipolaires [9, 41-43]. Aider les familles à adopter des compétences adaptatives face à la pathologie est le garant du bon développement personnel de chacun des membres. Les constellations familiales autant que les aspects culturels peuvent colorer l'expression du trouble. Rendre conscient ce qui ne l'est pas, chercher à résoudre les conflits, chercher à renforcer la structuration de la famille sont de véritables objectifs thérapeutiques qui ne peuvent s'obtenir que par une analyse du système familial dans toute sa complexité, toute sa richesse et toute sa potentialité créative afin de repérer les facteurs qui peuvent devenir des leviers thérapeutiques.

RÉFÉRENCES

1. ALTHOFF RR, FARAONE SV, RETTEW DC et al. Family, twin, adoption, and molecular genetic studies of juvenile bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2005, 7 : 598-609.
2. AUBRY G. *Personne*. Paris, Mercure de France, 2009.
3. BELARDINELLI C, HATCH JP, OLVERA RL et al. Family environment patterns in families with bipolar children. *J Affect Disord*, 2008, 107 : 299-305.
4. BROWN G, MCBRIDE L, BAUER MS, WILLIFORD WO. Impact of childhood abuse on the course of bipolar disorder : a replication study in US veterans. *J Affect Disord*, 2005, 89 : 57-67.
5. BROWN G, CARSTAIRS G, WING J. The influence of family life on the course of schizophrenic illness. *Br J Prevent Soc Med*, 1962, 16 : 355-368.
6. BUNGENER M. Trajectoires brisées, familles captives. La maladie mentale à domicile. Construction incessante d'un équilibre toujours précaire. Analyse des résultats d'une enquête menée auprès des adhérents de l'UNAFAM. Paris, Inserm, 1995.
7. BUNGENER M, HENCKES N. Les aidants sont-ils bien aidés ? *Santé mentale*, 2011, 159 : 86-87.
8. CARBALLO JJ, HARKAVY-FRIEDMAN J, BURKE AK et al. family history of suicidal behavior and early traumatic experiences : addictive effect on suicidality and course of bipolar illness. *J Affect Disord*, 2008, 109 : 57-63.
9. CLARKIN JF, GLICK ID, HAAS GL et al. A randomized clinical trial of inpatient family intervention. V. Results for affective disorders. *J Affect Disord*, 1990, 18 : 17-28.
10. CUCHE H, RAFFAÏN F, GÉRARD A. Dépression et entourage. In : JP Olié, MF Poirier, H Lôo. *Les maladies dépressives*. Paris, Flammarion, Médecine Science, 2003 : 622-627.
11. DEBOURDEAU MF, SODJINOU. Les ateliers d'entraide : Prospect famille. *Santé Ment*, 2011, 159 : 77-80.
12. DELVAUX N. L'expérience du cancer pour les familles. *Cahiers critiques de thérapie familiale*, 2006, 36 : 81-100.
13. DORE G, ROMANS SE. Impact of bipolar affective disorder on family and partners. *J Affect Disord*, 2001, 67 : 147-158.
14. ETAIN B, MATHIEU F, HENRY C et al. Preferential association between childhood emotional abuse and bipolar disorder. *J Trauma Stress*, 2010, 23 : 376-383.
15. ETAIN B, HENRY C, BELLIVIER F et al. Beyond genetics : childhood affective trauma in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2008, 10 : 867-876.
16. EYMARD C. Des modèles de l'éducation et de la santé à l'activité d'éducation thérapeutique. In : J Foucaud, JA Bury, M Balcou-Debussche, C Eymard. *Éducation thérapeutique du patient. Modèles, pratiques, et évaluation*. Saint-Denis, Inpes, 2010 : 39-53.
17. FAVEZ N. L'examen clinique de la famille. Modèles et instruments d'évaluation. Liège, Mardaga, 2010.
18. FERRERO F, GERVAISONI N. Thérapie centrée sur les familles. In : F Ferrero, JM Aubry. *Traitements psychologiques des troubles bipolaires*. Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson, 2009.
19. FONAGY P. *Théorie de l'attachement*, Ramonville-Saint-Agne, Érès, 2004.
20. FOUCAUD J, BURY JA, BALCOU-DEBUSSCHE M, EYMARD C. *Éducation thérapeutique du patient. Modèles, pratiques, et évaluation*. Saint-Denis, Inpes, 2010.
21. GARNO JL, GOLDBERG JF, RAMIREZ PM, RITZLER BA. Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder *Br J Psychiatry*, 2005, 186 : 121-125.
22. GARCIA BADARACCO JE. *Psychanalyse multifamiliale. Les autres en nous et la découverte du vrai soi-même*. Paris, In Press éditions, 2003.
23. GAY C. *Vivre avec un maniaco-dépressif*. Fayard, Paris, 2010.
24. GHAEMI SN. *Bipolar depression. A comprehensive guide*. Washington, American Psychiatric, 2006.
25. GINDRE C, SORBARA F. *Mon humeur enfin stable. Votre stratégie personnalisée*. Paris, PUF, 2012.
26. GOLDBERG JF, GARNO JL. Development of post-traumatic stress disorder in adult bipolar patients with histories of severe childhood abuse. *J Psychiatr Res*, 2005, 39 : 595-601.
27. GOLDBETER-MERINFELD E, ELKAIM M. Approche systémique et thérapie familiale. In : M Elkaim. *Comprendre et traiter la souffrance psychique*. Paris, Le Seuil, 2007 : 201-314.
28. GOODWIN FK, JAMISON KR. *Manic-depressive illness. Bipolar disorders and recurrent depression*, 2nd ed., Oxford, Oxford University Press, 2007, 1264 pages.
29. HERU AM, RYAN CE. Burden, reward and family functioning of caregivers for relatives with mood disorders : 1-year follow-up. *J Affect Disord*, 2004, 83 : 221-225.
30. HONIG A, HOFMAN A, ROZENDAAL N, DINGEMANS P. Psycho-education in bipolar disorder : effect on expressed emotion. *Psychiatry Res*, 1997, 72 : 17-22.
31. HONIG A, HOFMAN A, HILWIG M et al. Psychoeducation and expressed emotion in bipolar disorder, preliminary findings. *Psychiatry Res*, 1995, 56 : 299-301.
32. JUSTO LP, SOARES BG, CALIL HM. Family interventions for bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 17 : CD005167.
33. LAQUEUR PH. La thérapie multifamiliale : questions réponses. In : DA Bloch. *Techniques de base en thérapies familiales*. Paris, Jean-Pierre Delarge, 1994 : 123-138.
34. LEVERICH G, POST R. Course of Bipolar illness after history of childhood trauma. *Lancet*, 2006, 367 : 1040-1042.
35. LEVERICH GS, MCELROY SL, SUPPES T et al. Early physical and sexual abuse associated with an adverse course of bipolar illness. *Biol Psychiatry*, 2002, 51 : 288-297.
36. M'BAILARA K, HENRY C. Psycho-éducation multifamiliale et troubles bipolaires. In : S Cook-Darzens. *Thérapies multifamiliales*. Ramonville-Saint-Agne, Érès, 2007.
37. MIKLOWITZ DJ, CHANG KD, TAYLOR DO et al. Early psychosocial intervention for youth at risk for bipolar I or II disorder : a one-year treatment development trial. *Bipolar Disord*, 2011, 13 : 67-75.
38. MIKLOWITZ DJ. *A Family-Focused Treatment approach*. 2nd ed, New York, The Guilford Press, 2008.
39. MIKLOWITZ DJ, GEORGE EL, AXELSON DA et al. Family-focused treatment for adolescents with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2004, 82 (Suppl. 1) : S113-S128.
40. MIKLOWITZ DJ, GEORGE EL, RICHARDS JA et al. A randomized study of family-focused psychoeducation and

- pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, *60* : 904-912.
41. MIKLOWITZ DJ, HOOLEY JM. Developing family psychoeducational treatments for patients with bipolar and other severe psychiatric disorders. A pathway from basic research to clinical trials. *J Marital Fam Ther*, 1998, *24* : 419-435.
 42. MIKLOWITZ DJ, GOLDSTEIN MJ. *Bipolar Disorder : A family-focused treatment approach*. New York, Guilford Press, 1997.
 43. MIKLOWITZ DJ, GOLDSTEIN MJ. Behavioral family treatment for patients with bipolar affective disorder. *Behav Modif*, 1990, *14* : 457-489.
 44. MIKLOWITZ DJ, GOLDSTEIN MJ, NUECHTERLEIN KH et al. Family factors and the course of bipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1988, *45* : 225-231.
 45. MINO Y, SHIMODERA SH, INOUE SH et al. Expressed emotion of families and the course of mood disorders : A cohort study in Japan. *J Affect Disord*, 2001, *63* : 43-49.
 46. MINUCHIN S. *Familles en thérapie*, Ramonville-Saint-Agne, Erès, 1998, 286 pages.
 47. MORIN E. *Introduction à la pensée complexe*, Paris, Le Seuil, 2005, 144 pages.
 48. NICHD. Chronicity of maternal depressive symptoms, maternal sensitivity, and child functioning at 36 months. Early Child Care Research Network. *Dev Psychol*, 1999, *35* : 1297-1310.
 49. O'CONNELL RA, MAYO JA, FLATOW L et al. Outcome of bipolar disorder- on long-term treatment with lithium. *Br J Psychiatry*, 1991, *159* : 123-129.
 50. PERLICK DA, ROSENHECK RA, MIKLOWITZ DJ et al. Prevalence and correlates of burden among caregivers of patients with bipolar disorder enrolled in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder. *Bipolar Disord*, 2007, *9* : 262-273.
 51. PERLICK D, CLARKIN JF, SIREY J et al. Burden experience by care-givers of persons with bipolar affective disorders. *Br J Psychiatry*, 1999, *175* : 56-62.
 52. PRIEBE S, WILDGRUBE C, MÜLLER-OERLINGHAUSEN B. Lithium prophylaxis and expressed emotion. *Br J Psychiatry*, 1989, *154* : 396-399.
 53. REINARES M, COLOM F, SÁNCHEZ-MORENO J 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* : 511-519.
 54. REINARES M, VIETA E, COLOM F et al. Impact of psychoeducational family intervention on caregivers of stabilized bipolar patients. *Psychother Psychosomat*, 2004, *73* : 212-219.
 55. REINARES M, COLOM F, MARTINEZ-ARAN A et al. Therapeutic intervention focused on the family of bipolar patients. *Psychother Psychosom*, 2002, *71* : 2-10.
 56. RICHA N, RICHA S, SALLOUM S et al. Les facteurs de risque familiaux influençant le cours et l'évolution du trouble bipolaire : revue de littérature. *J TCC*, 2009, *19* : 141-145.
 57. STEELE A, MARUYAMA N, GALYNKER I. Psychiatric symptoms in caregivers of patients with bipolar disorder : a review. *J Affect Disord*, 2010, *121* : 10-21.
 58. STIERLIN H, WEBER G, SCHMIDT G, SIMON F. Features of families with major affective disorders, *Family Process*, 1986, *25* : 325-336.
 59. DE VIGAN D. *Rien ne s'oppose à la nuit*. Paris, Jean-Claude Lattès, 2011.

DES DISPOSITIFS DE SOINS INNOVANTS : CENTRES EXPERTS, TÉLÉPSYCHIATRIE

.....

C. Henry, B. Astruc, B. Etain et M. Leboyer

Les troubles bipolaires (TB) ont été classés parmi les dix pathologies les plus invalidantes selon l'Organisation mondiale de la santé [6] et restent associés à un taux trop élevé de suicide (11 à 19 p. 100) [3]. Parmi les trois constats les plus alarmants concernant la prise en charge des troubles bipolaires et pouvant en partie expliquer ces chiffres, on note le retard au diagnostic, la faible coordination des divers acteurs du soin et la faible adéquation entre les recommandations et la pratique courante. Ainsi, en France, dans le but de lutter contre ces fléaux, sous l'égide de la fondation FondaMental, a été créé un réseau national de centres experts dédiés aux patients atteints de troubles bipolaires. La fondation FondaMental est une fondation de coopération scientifique créée sous l'égide du ministère de la Recherche suite à la labellisation par celui-ci du Réseau thématique de recherche et de soins (RTRS) en santé mentale.

Cette fondation a pour objectif d'impulser, dans une même démarche innovante, équipes de soins et acteurs de la recherche pour combler le retard diagnostique, améliorer la prise en charge des patients et développer la recherche en psychiatrie en France.

Les centres experts sont des structures d'évaluation, mises au service des professionnels de la santé pour une aide au dépistage, au diagnostic et à la prise en charge des patients atteints de troubles bipolaires [4]. Les centres experts peuvent également être couplés à des systèmes de télépsychiatrie pour développer des réseaux affiliés à ces structures spécialisées.

TROIS CONSTATS ALARMANTS À L'ORIGINE DE LA CRÉATION DES CENTRES EXPERTS TROUBLES BIPOLAIRES

Malheureusement, bien que très fréquents, les TB sont mal diagnostiqués avec un retard au diagnostic de 8 à 10 ans en moyenne. Ce retard conduit souvent à une évolution chronique de la maladie ainsi qu'au développement de troubles associés (psychiatriques et somatiques), qui occasionnent des taux élevés d'invalidité, de chômage et une surmortalité [5]. De plus, la fragmentation des soins et l'articulation fragile entre les somaticiens et les psychiatres compliquent la prise en charge des pathologies somatiques chez les patients atteints de TB.

D'autre part, même lorsque le diagnostic est posé, les traitements prescrits en pratique courante sont peu en adéquation avec les recommandations internationales ayant pour ambition de constituer des guides de bonnes pratiques à l'usage des médecins. Ces recommandations issues de la médecine fondée sur les preuves ont leurs propres limites, cependant les patients dont la prise en charge est guidée par ces recommandations ont un meilleur pronostic que des patients traités hors de ce cadre [2]. Un obstacle majeur tient à la difficulté d'appropriation de ces recommandations par les cliniciens. Au-delà de ces recommandations qui proposent des algorithmes

généraux, l'essor de la pharmacologie et des thérapies psychosociales enrichit et complexifie la prise en charge des patients atteints de TB. Ainsi la question du transfert des connaissances et des compétences s'impose-t-elle comme un enjeu central et plaide en faveur d'une évolution de l'organisation des soins, telle qu'elle fut à l'œuvre dans le cas de pathologies somatiques comme les cancers. En effet, la mise en place de services spécialisés de recours (niveau 3) a été déterminante dans le traitement des cancers pour lesquels on observe aujourd'hui 50 p. 100 de guérison. La création d'unités spécialisées, mêlant soins et recherche, a permis un bond en avant dans la prise en charge des malades, grâce à une meilleure adéquation avec les recommandations internationales d'une part et à une diffusion rapide des avancées scientifiques au bénéfice des patients d'autre part.

Concernant les troubles de l'humeur, une étude menée en Angleterre sur le rôle des services tertiaires (spécialisés) a démontré leur grande utilité. Face à des situations complexes, d'échecs des traitements et de désespoir pour les patients, ces services de pointe offrent une expertise portant sur la proposition de nouvelles stratégies thérapeutiques, voire la rectification du diagnostic. M. Bauer et al. [2] ont étudié l'impact d'un système de soins tertiaires sur le pronostic des troubles bipolaires et ont montré que les bénéfices pour les patients sont de trois ordres : réduction des troubles, amélioration du fonctionnement social des patients et de leur qualité de vie physique et mentale.

LES CENTRES EXPERTS TROUBLES BIPOLAIRES FONDA MENTAL : DES SERVICES DE RECOURS ASSOCIANT SOINS ET RECHERCHE

Par la mise en place de centres experts dédiés à des pathologies spécifiques, la fondation FondaMental propose un système de recours, s'appuyant sur des équipes hospitalières et de recherche spécialisées par pathologies mentales. Elle a porté prioritairement ses efforts sur les trois maladies psychiatriques considérées comme les plus invalidantes ou les plus fréquentes : les troubles bipolaires, la schizophrénie et l'autisme de haut niveau (ou syndrome d'Asperger).

La labellisation des centres experts FondaMental et leur mise en œuvre n'auraient pas été possible sans le soutien financier du ministère de l'Enseignement

supérieur et de la Recherche et du ministère de la Santé. Grâce à la dotation financière initiale, le ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche a permis de développer l'infrastructure nécessaire pour un travail en réseau. Le ministère de la Santé, soucieux d'optimiser l'organisation et l'efficacité des soins, a choisi, à titre expérimental, de financer le fonctionnement des huit premiers centres experts dédiés aux troubles bipolaires.

Il en existe aujourd'hui neuf. Leurs objectifs sont les suivants :

- promouvoir une approche de soins par pathologie en proposant une expertise spécialisée ;
- favoriser le dépistage et la prévention ;
- diminuer le retard diagnostique et améliorer la prise en charge ;
- développer la recherche clinique (amélioration de la prise en charge) et la recherche étiologique (compréhension des mécanismes de la maladie) ;
- construire une véritable plate-forme de soins et de recherche pour faire bénéficier plus rapidement les patients des avancées de la recherche ;
- aider au transfert des connaissances et des compétences vers les praticiens.

Hébergés au sein de services hospitaliers, les centres experts sont spécialisés dans l'évaluation, le diagnostic et l'aide à la prise en charge d'une pathologie psychiatrique spécifique. Ils réunissent des équipes pluridisciplinaires qui utilisent les mêmes standards d'évaluation par pathologie. Ils proposent en pratique :

- des consultations spécialisées pour avis diagnostique et thérapeutique à la demande de professionnels de la santé ;
- l'accès à un bilan exhaustif et systématisé réalisé en deux jours en hôpital de jour par différents professionnels de la santé mentale (psychologue, psychiatre, neuropsychologue, infirmier...) pour des patients adressés par un médecin en dehors de périodes de crise (Tableau 69-I). Font suite à ce bilan l'envoi d'un compte rendu détaillé, adressé au médecin référent, présentant les résultats du bilan et proposant un projet de soins personnalisé (transfert des connaissances), et des consultations de suivi afin d'évaluer l'impact de la stratégie de soins proposée ;
- des soins innovants, ayant démontré leur efficacité mais peu diffusés en pratique courante (psychoéducation, ateliers de gestion du stress, remédiation cognitive, etc.) ;
- la mise en place de dossiers médicaux informatisés alimentant une base de données anonymisée et partagée pour enrichir les travaux de recherche clinique, épidémiologique, médico-économique...

TABLEAU 69-I. – Résumé du bilan proposé au sein des centres experts troubles bipolaires.

<i>Jour 1</i>	<i>Jour 2</i>
Entretien infirmier	Bilan neuropsychologique, notamment mémoire de travail, fonctions exécutives et attention
– bilan sanguin, dosage des thymorégulateurs	Fonctionnement social
– évaluation systématique des facteurs de risque cardiovasculaires : consommation de tabac, indice de masse corporelle, tension artérielle, périmètre abdominal	Traitements médicamenteux (évaluation sur la vie entière) : réponse, effets secondaires, adhésion
– électrocardiogramme	Évaluation dimensionnelle (traits), notamment impulsivité, instabilité affective, chronotypes
– recherche d'un syndrome métabolique	Traumatismes dans l'enfance
Antécédents médicaux personnels	Synthèse multidisciplinaire : compte rendu de l'ensemble de l'évaluation et définition du projet de soins personnalisé
Antécédents familiaux psychiatriques et somatiques	
Entretien médical structuré (SCID)	
– diagnostic psychiatrique principal (caractérisation des troubles bipolaires sur la vie entière)	
– co-morbidité anxieuses et addictives	
– conduites suicidaires	
Évaluation dimensionnelle (états), notamment humeur, sommeil, anxiété, vigilance	

Enfin, à travers leurs liens privilégiés avec les praticiens, les centres experts sont des acteurs de premier plan de la diffusion des recommandations de bonnes pratiques et ils développent des stratégies de partage d'expertise (par exemple, les comptes rendus détaillés remis au médecin référent). Au-delà de leur mission de soutien aux soins existants, les centres experts s'avèrent de bons observatoires de l'évolution des maladies et de l'impact des stratégies globales de diagnostic, de dépistage et de prise en charge.

LA TÉLÉPSYCHIATRIE : UNE INNOVATION AU SERVICE DES SOIGNANTS POUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS BIPOLAIRES

La télépsychiatrie, qui désigne l'ensemble des actes psychiatriques effectués à distance en utilisant les technologies de l'information de la communication [1], est une innovation bien trop souvent associée aux seules fins d'apporter une réponse aux « déserts médicaux », que ce soit dans les pays aux fortes contraintes géographiques (États-Unis d'Amérique, Canada, Australie) ou bien dans les premières expériences menées en France (entre le continent et les îles, et dans l'arrière-pays niçois). Il existe toutefois une autre façon d'utiliser les technologies actuelles, qui consiste à ne pas les considérer comme des palliatifs à l'absence d'un professionnel de santé à proximité du patient,

mais plutôt comme des outils innovants permettant d'améliorer la prise en charge.

Dans les pays anglo-saxons se développent des programmes de psychoéducation à distance, accessibles sur internet, comme par exemple *beating bipolar*. Ce programme a montré sa faisabilité et son acceptabilité auprès des patients, et tout particulièrement des patients bipolaires récemment diagnostiqués [7]. Il est tout à fait imaginable de coupler ce type de programme à des prises en charge à distance, en télépsychiatrie. Il pourrait s'agir de séances psychoéducatives de groupe, effectuées dans des maisons médicales, associant sur place un animateur, et à distance un formateur habilité, le premier bénéficiant des interventions du spécialiste en psychoéducation pour se former également au programme.

De la même façon, il est aujourd'hui envisageable, en toute confidentialité et sécurité, et dans le cadre de projets pilotes expérimentaux, d'organiser les soins autour de la prise en charge par le médecin généraliste, en vidéoconsultation avec un référent psychiatre spécialisé. Ce médecin généraliste, aux côtés de son patient souffrant de trouble bipolaire, se trouverait ainsi en situation de soignant et d'apprenant, en collaboration avec le centre expert de sa région, pour des actes de détection précoce, de soins et de suivi spécialisés.

Les centres experts ont fait le projet de mettre en place en 2013 un équipement de vidéoconsultation pour chacun de leurs sites, afin de pouvoir dans un premier temps réunir les compétences réparties dans le réseau. Il n'est pas interdit d'imaginer pour le futur

la création d'un réseau national de structures affiliées. Les patients souffrant de troubles bipolaires pourraient alors bénéficier, sur tout le territoire national, d'une détection plus précoce de leurs troubles et d'une meilleure prise en charge, grâce à un accès plus simple aux pôles d'excellence que sont les centres experts.

RÉSULTATS ATTENDUS

Il paraît légitime d'offrir aux patients présentant des troubles psychiatriques des services de soins tertiaires spécialisés.

À court et moyen termes, les résultats attendus sont les suivants :

- un accès plus rapide aux structures de soins spécialisées ;
- un dépistage plus précoce des sujets à risque ;
- une réduction de la période entre le premier épisode de la maladie, le diagnostic et la mise en place d'un traitement tel que défini dans les conférences de consensus ;
- un dépistage et une prévention des co-morbidités somatiques et psychiatriques ;
- une amélioration des pratiques médicales et une mise en adéquation avec les recommandations qui s'effectuera par le partage d'expertise au travers de cas concrets ;
- une définition de stratégies thérapeutiques plus adaptées aux caractéristiques des patients, dans le cadre du développement d'une stratégie de médecine personnalisée ;
- une diffusion de nouvelles stratégies thérapeutiques. À titre d'exemple, s'appuyant sur le réseau des

centres experts, la fondation FondaMental, a permis de développer un programme et une formation destinés à promouvoir la psychoéducation pour les patients atteints de troubles bipolaires.

À plus long terme, ces structures alliant soins et recherche permettront une meilleure compréhension des causes de la pathologie et donc le développement possible de nouvelles stratégies thérapeutiques.

RÉFÉRENCES

1. ASTRUC B, HENRY C, MASSON M. Intérêt de la télépsychiatrie pour la prise en charge des patients : enjeux et questions d'une pratique nouvelle. *Ann Méd Psychol*, 2013, *171* : 61-64.
2. BAUER MS, BISWAS K, KILBOURNE AM. Enhancing multiyear guideline concordance for bipolar disorder through collaborative care. *Am J Psychiatry*, 2009, *166* : 1244-1250.
3. GOODWIN FK, JAMISON KR. Manic-depressive illness Bipolar disorders and recurrent depression, 2nd ed. New York, Oxford University Press, 2007, 1 262 pages.
4. HENRY C, ETAIN B, MATHIEU F et al. A French network of bipolar expert centers : a model to close the gap between evidence-based medicine and routine practice. *J Affect Disord*, 2011, *131* : 358-363.
5. LEBoyer M, KUPFER DJ. Bipolar disorder : new perspectives in health care and prevention. *J Clin Psychiatry*, 2010, *71* : 1689-1695.
6. MURRAY CJL, LOPEZ AD. The global burden of disease. A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Boston, Harvard University Press, 1996.
7. POOLE R, SIMPSON SA, SMITH DJ. Internet-based psychoeducation for bipolar disorder : a qualitative analysis of feasibility, acceptability and impact. *BMC Psychiatry*. 2012, *12* : 139.

ALTERNATIVES À L'HOSPITALISATION

.....

R. Giachetti et M. Frexinos

La découverte du traitement par les sels de lithium en 1949 a inauguré une période de domination presque sans partage des approches biologiques dans la prise en charge de la psychose maniaco-dépressive jusqu'à l'aube de l'an 2000. L'avènement de ce traitement révolutionnaire écarta pour un temps les thérapies psychologiques d'inspiration analytique qui dominaient le soin des patients au cours de la première moitié du xx^e siècle.

La publication de F. Goodwin et K. Jamison en 1990, *Manic-depressive illness : bipolar disorders and recurrent depression*, sonna le glas du tout biologique en soulignant l'efficacité relativement limitée des traitements pharmacologiques tout en précisant qu'ils représentaient la base incontournable du soin pour les patients bipolaires. Cinq ans plus tard, l'article de Gitlin et al., *Relapse and impairment in bipolar disorder*, abonde dans ce sens en montrant que, malgré un traitement par un stabilisateur de l'humeur, le taux de rechute des patients atteignait près de 40 p. 100 après un an, 60 p. 100 après 2 ans et 73 p. 100 au-delà de 5 ans.

Aujourd'hui, il est acquis que le traitement du trouble bipolaire doit être précoce et spécifique, associant un traitement pharmacologique et un traitement psychothérapeutique.

Depuis quelques années, la psychoéducation et le travail sur les relations interpersonnelles associés à la régulation des rythmes biologiques ainsi que les thérapies cognitives et comportementales ont prouvé leur efficacité, mais ne doivent pas nous détourner d'autres approches psychologiques plus anciennes ou moins structurées. En effet, loin des postures dogmatiques, il paraît possible et pertinent de proposer à chaque patient, en fonction de la forme clinique et du profil évolutif de son trouble, un traitement personnalisé, en puisant dans une sorte de boîte à outils représentée par différentes approches psychothérapeutiques. Par

ailleurs, il semble important, compte tenu de l'instabilité inhérente à la nature même de la maladie, de proposer des séquences de soins successives, modulables et modifiables dans le temps afin d'adapter la prise en charge aux rebondissements liés à cette pathologie. L'idée étant de procéder par étapes avec parfois des changements de direction, voire des retours en arrière, mais sans jamais perdre le cap de l'objectif final : proposer au patient tous les moyens disponibles pour qu'il apprenne à mieux connaître, mieux comprendre et in fine à mieux contrôler sa fragilité bipolaire.

Parce qu'il est difficile de développer cette pluridisciplinarité en cabinet de consultation et puisque l'hospitalisation est plutôt ciblée vers le traitement des accès aigus, nous avons imaginé une institution de jour permettant de répondre à ce projet de soin ambulatoire et personnalisé. Depuis 7 ans, les précieux conseils et le soutien prodigués par d'éminents confrères co-auteurs de ce livre nous ont accompagnés dans l'aventure que nous menons sur le terrain de la psychiatrie libérale et de la pathologie des troubles bipolaires. Si les ingrédients nécessaires à cette aventure (Encadré 70-1) comportent dans le désordre une rencontre providentielle, un contexte politico-économique favorable (avec l'intérêt croissant des pouvoirs publics pour l'éducation thérapeutique d'une part et les alternatives à l'hospitalisation d'autre part) ou encore le dynamisme d'une clinique attachée à sa culture libérale, son point de départ réside sans aucun doute dans l'amitié qui lie les deux auteurs et leur envie de travailler ensemble. À travers ses quelques pages, leur propos n'a pas d'autre prétention que de présenter un exemple de prise en charge ambulatoire élaborée à partir de modèles théoriques reconnus et façonnée au fil du temps et de la pratique. C'est pourquoi, après plusieurs chapitres qui abordent brillamment tous les aspects cliniques, évolutifs, physiopathologiques et thérapeutiques des troubles

ENCADRÉ 70-1. – Une belle aventure humaine et médicale.

Tout commence en 2004 avec la rencontre de Jean-Michel Aubry et la découverte de l'approche psychoéducative (l'occasion nous est ici donnée de le remercier publiquement et chaleureusement pour son accueil et son professionnalisme). À l'époque le Dr Jean-Michel Aubry et son équipe des hôpitaux universitaires de Genève nous initient au programme d'objectifs personnels de M. Bauer et L. McBride qu'ils ont importé des États-Unis, traduit en français et déjà largement expérimenté. Portés par les encouragements et les conseils de nos confrères genevois, nous organisons sans tarder notre premier stage destiné aux patients bipolaires et correspondant à la phase I du programme américain. Le succès est immédiat avec notamment un retour très favorable des participants qui se montrent unanimes pour souligner le bénéfice de cette prise en charge originale dans son concept, dans sa forme et dans ses objectifs (apprendre à mieux connaître, à mieux comprendre et à mieux contrôler sa fragilité bipolaire). D'ailleurs c'est au décours de l'une de ces sessions inaugurales que certains patients, visiblement mobilisés par le stage, décident de se regrouper et sollicitent leur entourage pour créer l'antenne haute-garonnaise de l'association Argos 2001. Huit ans plus tard, malgré des hauts et des bas, l'association qui s'est rebaptisée Bipoles 31 en mars 2006 a su s'inscrire dans la durée et affiche une vitalité et un rayonnement important. Plus encore, les liens que nous avons tissés avec elle depuis le début, en prenant garde de respecter son identité et son indépendance, restent intacts et notre collaboration perdure (nous organisons

chaque année un cycle de conférences animées bénévolement dans les locaux de l'association). De notre côté, soutenus par le dynamisme de notre direction et guidés par un intérêt croissant, nous continuons sur la lancée et multiplions les stages avec le souci d'optimiser toujours un peu plus leur efficacité. Progressivement, et tandis que nous capitalisons davantage d'expérience, nous nous efforçons d'étayer la prise en charge afin de la rendre plus attractive et plus complète. Le renforcement de notre effectif et l'implication de plusieurs soignants et ergothérapeutes qui partagent très vite notre enthousiasme permettent au programme de psychoéducation de se développer au point de devenir le cœur du projet médical du futur CATTM (centre d'accueil thérapeutique à temps modulé). Après la concrétisation de ce projet et l'ouverture de la structure de jour, les moyens humains et logistiques donnent un élan supplémentaire à notre programme ambulatoire destiné aux patients souffrants de troubles bipolaires. Alors que nous restons attachés à sans cesse améliorer notre pratique et notre « savoir-faire » sans trop nous préoccuper « du faire savoir », nous saisissons néanmoins quelques opportunités de communiquer sur notre expérience auprès nos confrères spécialistes ou généralistes installés dans la région Midi-Pyrénées. Suscitant des vocations chez certains, créant ou développant des partenariats et des réseaux de soins avec d'autres, nous poursuivons aujourd'hui encore notre route dans la même direction : celle d'aider davantage les patients que nous prenons en charge avec les moyens et les limites qui sont les nôtres.

bipolaires, notre souhait est de proposer une parenthèse dans laquelle nous exposons de façon narrative (et en renonçant volontairement à un style et à une construction académique) une idée, notre idée d'une alternative à l'hospitalisation.

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUFFRANT DE TROUBLES BIPOLAIRES AU CENTRE D'ACCUEIL THÉRAPEUTIQUE À TEMPS MODULÉ

Présentation générale de la prise en charge ; son articulation avec le fonctionnement du CATTM

La prise en charge que nous proposons est directement inspirée d'une partie du programme

bipolaire de Genève créé en 1998 par J.-M. Aubry et al. sous forme d'un projet pilote lui-même issu du modèle psychoéducatif développé par Marc Bauer et l'infirmière Linda McBride. Après une expérimentation médicale entre 2004 et 2007 réalisée en ambulatoire dans les locaux de la structure dédiée à l'hospitalisation temps plein (l'estimation du nombre de bénéficiaires est de 240 patients sur ces quatre années), elle trouve sa place au sein du CATTM (bâtiment neuf, indépendant de la clinique) à partir de janvier 2008 (autorisation de l'agence régionale de santé). Au fil des années, fort de l'expérience accumulée, nous avons progressivement modifié la prise en charge afin de contourner certains obstacles rencontrés et d'optimiser le bénéfice thérapeutique pour les patients. Si cette évolution nous paraît rétrospectivement très positive, elle s'est dessinée en prenant soin de toujours respecter les fondations de l'édifice constituant le programme, à savoir le stage de la phase I délimité dans le temps et qui peut être prolongé de manière facultative par la phase II. Il est également important de souligner le développement que connaît la

prise en charge depuis son intégration dans le fonctionnement du centre d'accueil avec la mise à disposition de ressources humaines, de compétences spécialisées, d'approches thérapeutiques ou encore de moyens logistiques supplémentaires.

Le CATTM accueille et rassemble dans ses murs depuis 4 ans le programme de psychoéducation destiné aux patients bipolaires ainsi qu'un panel d'ateliers et de soins psychologiques qui ne leur sont pas spécifiquement ou exclusivement dédiés.

Présentation du CATTM

Outre le personnel administratif, l'équipe pluridisciplinaire comporte 19 professionnels de 8 fonctions différentes : médecin psychiatre, pharmacien, infirmière, ergothérapeute, psychomotricien, aide-soignante, assistante sociale et professeur de gymnastique. Entre février et décembre 2005, une formation intitulée « formation de formateur à l'éducation du patient bipolaire » a été dispensée à 8 professionnels totalisant 252 heures.

Les ateliers proposés ne sont pas réservés aux patients présentant un trouble bipolaire. Ils sont ouverts aux patients de la région pour leur permettre de réaliser un relais à la suite d'une hospitalisation à temps complet ou dans le but d'améliorer leur capacité d'autonomie afin de faciliter une insertion socioprofessionnelle. L'organisation et le fonctionnement de la structure sont conçus pour proposer à chaque patient une prise en charge thérapeutique psychologique « à la carte ». Après une procédure d'admission classique et sur dossier, le patient découvre la structure et rencontre l'équipe. Il est accueilli par un psychiatre et le soignant qui sera son référent tout au long de la prise en charge. Ensemble, ils déterminent un projet personnalisé et élaborent un planning d'activités en fonction des besoins, des attentes et des capacités du patient. Après une semaine d'essai et au cours d'une consultation qui permet un premier bilan, le futur participant est invité à s'engager de façon contractuelle pour une durée de 6 mois renouvelable une fois.

Les ateliers proposés au CATTM (Figure 70-2) sont les suivants :

- le groupe d'éducation thérapeutique PACT peut bénéficier aux patients qui se situent davantage sur le versant schizo-affectif de la maladie. Il est animé par un psychiatre et une infirmière une fois

par semaine. Il s'agit d'un programme très structuré comportant plusieurs modules ;

- nous confions les patients présentant une comorbidité (dépendance) alcoolique à une consœur alcoologue (spécialiste) qui anime un travail de groupe une fois par semaine ;

- affirmation de soi ;
- esthétique ;
- acceptation et gestion des émotions ;
- habiletés sociales ;
- gymnastique/stretching/marche ;
- yoga ;

- *mindfulness* : indiquée chez les patients susceptibles de bénéficier d'un travail de décentration émotionnelle par une thérapie dite de pleine conscience ;

- cuisine ;
- initiation informatique ;
- mosaïque ;
- jardin partagé ;
- jeu théâtral.

DESCRIPTION DE LA PHASE I

La première phase du programme correspond à un stage. C'est l'étape initiale et incontournable.

Patients concernés

La population ciblée correspond à des patients souffrant d'un trouble du spectre bipolaire et qui affichent une motivation suffisante. Un prérequis supplémentaire est que le patient soit déjà suivi de sorte que le stage s'intègre dans une démarche de soins. Sont exclus les patients trop limités dans l'acceptation de leur maladie ou ceux dont les traits de caractères psychopathiques ou encore les abus de substances trop massifs pourraient compromettre l'harmonie et le travail du groupe. L'équilibre thyroïdique doit être compatible avec un niveau minimum de compétence et d'adaptation et les périodes de décompensation avérées contre-indiquent la participation au stage.

Le recrutement s'opère par différentes voies. En premier lieu l'orientation est le fait du psychiatre ou du médecin traitant, mais il est de plus en plus fréquent que les patients ou leurs familles s'adressent directement à notre programme dont ils ont entendu

parler par le bouche-à-oreille, une association ou encore sur internet. Dès la demande enregistrée, une consultation dite préalable est organisée avec un des deux médecins psychiatres coordinateurs. Elle a pour but de valider le cas échéant le diagnostic, de présenter le programme au patient (il est à cette occasion clairement expliqué que le stage ne remplace pas le suivi ni le traitement habituel, mais peut le compléter et le renforcer) et d'évaluer la pertinence et le bénéfice de l'indication. À ce stade, le patient est inscrit sur une liste d'attente puis, en fonction des places disponibles, il est recontacté plusieurs semaines avant le début du stage. Si un délai assez long donne la possibilité au futur participant de s'organiser et de se préparer, il permet aussi de tester sa motivation.

Pré-admission

Dans les 8 jours qui précèdent le début du stage, le patient est convié à la journée dite de « pré-admission » au cours de laquelle il rencontre l'assistante sociale et l'infirmière « référente ». Avec l'aide de cette dernière et après une reconstitution chronologique précise et détaillée de l'histoire de la maladie (nous encourageons les patients à préparer ce travail avant la séance en s'appuyant sur l'aide de leurs proches), il réalise son diagramme de l'humeur type *life-chart*. En plus de l'entretien clinique, des questionnaires de dépistage de l'hypomanie, de tempérament cyclothymique, de tempérament hyperthymique ou des échelles de dépression sont proposés le cas échéant. Un autoquestionnaire MARS sur l'observance est transmis de manière systématique au patient et fait l'objet de réévaluations ultérieures. Cette journée de pré-admission qui bénéficie individuellement à chaque patient est également utile pour constituer des groupes équilibrés. En effet si nous ne cherchons pas à élaborer des groupes homogènes, il est important, que malgré ses différences et ses caractéristiques propres, chaque participant ait la possibilité de s'identifier de façon positive à ses pairs. Si la forme clinique des épisodes de décompensation et la qualité des périodes de rémission sont prises en compte, nous sommes également attentifs à la durée d'évolution de la maladie et nous évitons d'isoler un jeune patient qui vient de découvrir son diagnostic au milieu de participants trop invalidés par la maladie.

Déroulement du stage

Le principe du stage et de permettre à chaque participant de réaliser un travail individuel facilité et enrichi par les échanges au sein du groupe et avec les thérapeutes. L'un des objectifs est que le patient devienne un expert de sa fragilité bipolaire et un acteur à part entière de sa prise en charge.

Le stage se déroule avec un groupe fermé de 8 patients admis à temps partiel (hospitalisation de jour) et selon un agenda spécifique. Actuellement, nous proposons deux formules aux patients suivant leur besoin et leurs possibilités (disponibilité, éloignement géographique...), une version standard organisée sur sept vendredis d'affilée (de 9 h 30 à 17 h 15) ou un stage dit « intensif » compacté sur les cinq jours ouvrables d'une semaine.

Il comporte, dans sa version longue, sept séances de 1 h 30 (une sur les généralités concernant les troubles bipolaires, deux sur le pôle de la dépression, deux traitant des épisodes maniaques hypomaniaque ou mixte et, une qui conclut le stage et qui présente la phase II). Si ces séances sont en principe conçues d'après Bauer et Mc Bride pour un animateur, nous fonctionnons depuis le début en binôme (les deux médecins coordinateurs au départ puis, depuis 5 ans un tandem médecin/infirmière) afin de garantir une bonne transmission du contenu et des informations et de veiller à la cohésion et au cadre du groupe. Pour dynamiser le programme, le compléter et optimiser ses résultats, nous avons développé plusieurs ateliers centrés sur le corps, les émotions, l'affirmation de soi, la créativité, la connaissance des médicaments et les dispositifs sociaux. Ainsi, à côté et en plus des 6 séances déjà citées, les patients participent-ils à :

- deux séances de travaux pratiques (animées par deux infirmières et au cours desquelles les patients approfondissent et finalisent le travail de repérage des symptômes précoces et d'évaluation des stratégies adaptatives) ;
- deux ateliers du médicament (animés par un médecin et une pharmacienne qui s'efforcent de délivrer une information précise mais accessible) ;
- un atelier social organisé par une assistance sociale qui présente les mesures de protection et qui aborde certaines interfaces entre la maladie, le handicap et le monde du travail ;
- trois ateliers de gymnastique qui mobilisent les participants et renforcent la cohésion du groupe. Cette courte sensibilisation aux bienfaits de l'exercice

physique permet à certains patients de retrouver des sensations oubliées depuis longtemps, de réaliser que, malgré les conséquences de la maladie et des traitements, ils peuvent encore éprouver du plaisir dans l'effort physique ainsi qu'une certaine détente après la séance ;

- deux ateliers de créativité qui ouvrent des perspectives d'expression jusque-là méconnues pour certains patients. Chez d'autres, ces ateliers sont l'occasion de réanimer une créativité éteinte par la maladie ;

- une séance de psychomotricité qui se rapproche en ce qui concerne ses effets de l'atelier gymnastique ;
- un atelier yoga ;
- une séance de relaxation.

Les derniers ateliers cités ont pour objectif d'amener les patients à réinvestir leur corps si souvent délaissé pour ne pas dire maltraité par la psyché déprimée et qui subit de surcroît des dérèglements métaboliques d'origine iatrogène. Ils permettent également aux patients d'évacuer le stress potentiellement accumulé pendant le stage. En effet, si l'intérêt du stage est d'amener chaque patient à donner du sens à sa souffrance et à ses difficultés, générant ainsi un sentiment de soulagement, voire de déculpabilisation, cette prise de conscience peut s'avérer déstabilisante sur le plan émotionnel chez les personnes qui découvrent l'ampleur de la maladie. C'est pour cette raison qu'une infirmière expérimentée surnommée « infirmière fil d'Ariane » accompagne le groupe tout au long de la journée et sur toute la durée du stage. Sa mission, en plus de coordonner les activités, de faire le lien entre les intervenants ou encore d'encadrer les repas, est de rester attentive à l'état psycho-affectif des patients afin de les soutenir en cas de besoin (elle peut de surcroît s'appuyer sur l'intervention médicale rapide, rendu possible par la proximité du CATTM et de la clinique).

La *première séance* présente le stage et s'articule autour de cinq objectifs :

- premier objectif : établir l'environnement thérapeutique en instaurant une dynamique de groupe et en rappelant les grandes lignes de conduite pour travailler ensemble ;
- deuxième objectif : détailler le spectre des troubles bipolaires en précisant les différentes formes cliniques et en insistant sur les types I et II (la notion de tempérament est aussi abordée) ;
- troisième objectif : expliquer et « déstigmatiser » les symptômes psychotiques ;

- quatrième objectif : apprendre la prévalence élevée de la maladie à travers quelques chiffres et quelques données épidémiologiques ;

- cinquième objectif : exposer l'étiologie plurielle des troubles en insistant largement sur la dimension biologique (une diapositive montre le schéma d'une synapse et permet de visualiser le circuit d'un neuro-médiateur), mais sans oublier de parler de la vulnérabilité génétique ainsi que des facteurs psychologiques et environnementaux.

Au cours de cette séance très dense, nous évoquons également la liste non exhaustive des célébrités contemporaines ou historiques qui souffrent ou qui ont souffert de troubles bipolaires, l'idée étant d'insinuer un peu d'espoir sans tricher pour autant sur le pronostic évolutif.

La *deuxième séance* comporte elle aussi plusieurs objectifs très ciblés. Pour commencer, chaque patient doit établir la liste des symptômes dépressifs qui lui sont propres (pour y parvenir, il s'inspire des exemples proposés par l'ensemble du groupe et collectés sur un tableau par un des animateurs). Dans un deuxième temps, les participants sont invités à repérer dans leurs listes personnelles les symptômes précurseurs qui, une fois identifiés, pourront être utilisés comme autant de signaux d'alarme capables de détecter l'intrusion de la dépression. En suivant, les patients apprennent à analyser le schéma de leur rechute et à déceler des facteurs déclenchant ou des situations à risque et, pour finir, munis de tous ces éléments, ils établissent leur profil personnel de dépression.

Durant la *troisième séance* (et toujours selon le même principe d'une réflexion collective initiale puis d'un focus individualisé), les participants sélectionnent les stratégies adaptatives efficaces, repèrent le caractère inutile voire néfaste de certaines réactions et élaborent des plans d'action à la fois personnalisés et efficaces. Les complications occasionnées par la consommation de toxiques sont bien sûr soulignées et les témoignages de certains participants s'avèrent particulièrement convaincants pour l'ensemble du groupe. Pour finir, la réalité du risque suicidaire est aussi abordée directement et sans faux-semblant, mais dans un cadre contenant et un climat soutenant.

Pendant la *quatrième* et la *cinquième séances*, les mêmes exercices sont appliqués aux épisodes hypomaniaques et maniaques et une large parenthèse est consacrée au repérage sémiologique des états mixtes.

La *sixième séance* correspond à un temps d'échange moins formel avec les patients. Un point est fait sur le stage, ses bénéfices attendus, les difficultés

rencontrées, les points à améliorer. La phase II est présentée en détail ainsi que les ateliers du CATTM.

Une réunion de synthèse est organisée le dernier jour de chaque stage et un courrier type est adressé au médecin correspondant.

Après le stage

Au terme de la phase I, plusieurs possibilités sont offertes aux participants. En fonction de ses besoins et de sa motivation, chaque patient peut soit reprendre le cours habituel de son suivi, soit enchaîner sur la phase II du programme de psychoéducation (lorsque celle-ci semble indiquée, le patient est encouragé, mais un temps minimal de réflexion est toujours aménagé sinon recommandé). Pour les patients dont le retentissement psychosocial semble déjà lourd, avec en particulier un isolement important ou pour lesquels la rémission fonctionnelle est largement insuffisante, une admission au CATTM en plus de la participation à la phase II est envisagée. Enfin, dans certains cas particuliers, pour répondre à des besoins spécifiques, l'inscription à quelques ateliers (par exemple atelier affirmation de soi, habiletés sociales, gestion des émotions, *mindfulness*...) est rendu accessible à des patients qui renoncent de façon contrainte ou volontaire à la phase II.

Ainsi peut-on considérer que la phase I représente les prolégomènes à la mise en œuvre d'une prise en charge plus ciblée prenant en compte le patient dans sa complexité. À son issue, ce dernier dispose de quatre options :

- reprendre le cours habituel de son suivi en dehors de l'institution, mais pouvant secondairement intégrer la phase II ou le CATTM ;
- la phase II ;
- la phase II complétée d'une prise en charge au CATTM ;
- une prise en charge au CATTM.

DESCRIPTION DE LA PHASE II

Présentation générale

Il s'agit d'une prise en charge à temps partiel (de jour) en groupe semi-ouvert de 6 à 12 patients. La participation à cette phase nécessite une démarche volontaire d'inscription et ne concerne que les patients ayant validé le stage phase I. Elle se déroule dans les

locaux du CATTM tous les mercredis (sauf vacances scolaires et jours fériés) de 9 h 30 à 16 h 30, la matinée étant consacrée aux ateliers de psychoéducation alors que les après-midi sont dédiées aux activités corporelles et d'ergothérapie.

Une réunion de synthèse est organisée tous les 6 mois avec l'ensemble des intervenants de la prise en charge. Notre pratique nous a progressivement conduit à transformer et à améliorer le déroulement de la phase II en nous éloignant de plus en plus du modèle théorique de M. Bauer et L. McBride qui repose sur l'identification et la réalisation d'objectifs personnels fractionnables et mesurables. Après plusieurs mois d'expérimentation, confrontés à la réticence des patients et peut-être à notre propre résistance, nous avons aménagé deux séances hebdomadaires distinctes co-animées en alternance par chacun des médecins coordinateurs accompagné d'une infirmière.

Ainsi deux fois par mois, les patients participent à l'atelier « garder l'équilibre » qui constitue la version « très évoluée » du POP (programme d'objectifs personnels) et une fois tous les 15 jours de manière intercalée leur sont proposées des séances « autour de la maladie bipolaire ». Nous expérimentons depuis quelques mois une nouvelle formule. En effet, grâce au renfort d'une infirmière spécialisée dans la pratique de l'hypnose, une troisième équipe intervient désormais un mercredi sur trois à travers deux séquences : l'atelier « travaux pratiques » pour débiter suivi de l'atelier « hypnose » en seconde partie de matinée. Au total cinq personnes animent et encadrent actuellement les séances psychoéducatives du matin : deux psychiatres, deux infirmières et une assistante sociale (qui intervient dans l'atelier « garder l'équilibre »).

Séances « garder l'équilibre »

Le leitmotiv de ces séances est de développer chez les patients la capacité à déceler et à reconnaître les variations pathologiques de leur niveau thymique afin de mettre en œuvre des stratégies comportementales adaptées et efficaces. L'accent est mis sur l'auto-enregistrement et l'auto-évaluation de l'humeur. Celle-ci s'effectue à partir d'une représentation graphique et nous utilisons un visuel directement inspiré du modèle original de graphe de l'humeur de Basco et Rush. Il s'agit d'un diagramme type agenda de l'humeur comportant une zone d'équilibre ou « d'homéostasie émotionnelle » délimitée par une limite supérieure « plafond » et une limite inférieure « plancher », elle-même encadrée par les deux pôles

de la maladie (nous avons volontairement modifié l'échelle de graduation pour élargir la zone dite de normothymie afin de permettre un pointage plus sensible et plus précis). Toutes les trois semaines chaque participant est invité à retracer les fluctuations de son humeur en essayant de distinguer les variations physiologiques de son état affectif ou les réactions émotionnelles ponctuelles et normales d'un mouvement plus suspect signant le début d'une décompensation. Par ailleurs, nous demandons au patient de clarifier les relations pouvant exister entre certaines variations thymiques et des changements survenus dans son environnement ou dans son rythme de vie. Une attention toute particulière est portée à la qualité du sommeil (durée, régularité, synchronisation correcte sur le nycthémère ; le recours à un agenda du sommeil est régulièrement conseillé et certains de nos patients parmi les plus familiarisés aux nouvelles technologies utilisent une application de leur smartphone) sans oublier le niveau d'activité et les relations interpersonnelles. L'influence sur l'humeur des événements positifs ou négatifs via leur impact sur les rythmes sociaux est analysée et décryptée.

Le mode opératoire des séances correspond à des prises de parole successives au cours desquelles les participants témoignent à tour de rôle, mais les temps d'expression sont aménagés avec le maximum de souplesse et l'interactivité est fortement encouragée (chacun a la possibilité de commenter, de compléter ou d'approfondir les propos formulés à travers des questions ou des remarques). D'ailleurs, et bien que normalement aguerris à l'animation du groupe, nous sommes régulièrement surpris par la richesse des interactions qui animent sa dynamique. À chaque séance, les interventions des participants pour encourager leurs pairs ou au contraire corriger leur ressenti semblent mieux perçues et plus efficaces. Un exemple parmi tant d'autres concerne la mauvaise qualité de l'auto-évaluation de certains patients qui ont tendance à sous-coter leur état thymique, mais qui se montrent plutôt accessibles aux remarques du groupe visant à réajuster leur système d'évaluation. Il s'agit le plus souvent de patients ayant connu des périodes d'hypomanies confortables et agréables et qui se comparent avec nostalgie à ce niveau de fonctionnement culminant mais exagéré et nous avons ensemble baptisé ce biais le « syndrome du curseur bloqué ».

Dans le même ordre d'idées, citons les nombreuses fois où les tentatives, sous forme de propositions ou d'injonctions (dont certaines pourraient a priori paraître un peu déplacées, voire maladroites), pour

stimuler un patient passablement découragé, font mouche. Pourtant, si d'autres exemples illustrent la propriété « élastique » du groupe qui se révèle à la fois très tolérant (on pourrait presque dire absorbant) et contenant, si les occasions de mesurer son impact thérapeutique sont fréquentes, le rôle des animateurs nous paraît déterminant. Garants de la cohésion et de l'équilibre du groupe, ils pratiquent régulièrement la reformulation, utilisent des questions inductives ou déductives et s'appuient sur les techniques de restructuration cognitive et de résolution de problème. Leurs interventions ont pour objectif de réviser régulièrement les « acquis » de la phase I comme le repérage des symptômes précurseurs et la mise en œuvre de stratégies efficaces. Ces deux démarches semblent d'ailleurs s'opérer différemment suivant l'état thymique des participants. En effet, si les patients déprimés repèrent facilement le fléchissement de leur humeur, ils paraissent souvent démunis pour maintenir un niveau d'activité minimum ou pour résister à la tendance au repli (bien souvent, leur participation au groupe constitue la seule sortie de la semaine). En revanche les participants légèrement exaltés qui, « malgré la meilleure volonté et la plus grande honnêteté intellectuelle », ont beaucoup de difficultés à différencier le « très bien » du « trop bien », parviennent assez facilement et lorsqu'ils le décident à enrayer le virage pathologique de leur humeur et à « débrancher la dynamo » (selon l'image métaphorique utilisée par l'un d'entre eux pour illustrer le lien entre hyperactivité, excitation et insomnie).

Atelier « autour de la maladie bipolaire »

Cet atelier fait l'objet tous les ans d'une remise à jour de son programme en collaboration et en concertation avec les patients. Depuis 2005, cinq grands axes ont guidé notre travail :

- alternatives thérapeutiques pour le trouble bipolaire ;
- commentaire de lectures de livres traitant du trouble ;
- séance cinéma ;
- diaporama d'information ;
- jeux de rôle.

Nous avons exploré la littérature traitant des thérapies alternatives. Le thème de la séance était décidé environ un mois avant afin que chaque patient ait le temps de réaliser un travail de recherche. Nous avons ainsi exploré et évalué les fonctions thérapeutiques des oméga 3, de l'acide eicosapentaénoïque,

de l'aromathérapie, de la phytothérapie, de l'homéopathie et de la méditation. Outre les effets directs de ces alternatives, leur étude permet aux patients de se rendre compte par eux-mêmes de leurs effets limités, de s'inscrire dans une démarche active de recherche centrée sur le soin de leur pathologie et enfin, pour certains d'entre eux, de réaliser que la médecine conventionnelle ne s'oppose pas par principe aux approches thérapeutiques différentes et qu'elle peut même être épaulée par ces dernières, à condition d'en avoir une connaissance suffisante.

Une douzaine de livres traitant du trouble bipolaire ont été sélectionnés par le comité de lecture du groupe depuis 7 ans. Ces commentaires donnent lieu à des échanges fructueux entre les patients dont le développement de l'esprit critique dans cet exercice est un gage d'amélioration du long processus de perfectionnement de l'*insight*. Ces lectures sont également l'occasion de remise en cause de nos pratiques, des modalités d'adaptation des patients face à leurs épisodes thymiques. Les représentations s'enrichissent, le vocabulaire s'étoffe, autant d'atouts pour mieux communiquer avec les soignants, les alerter de l'apparition de symptômes inquiétants, les informer de la perspective proche d'une période à risque.

Les séances de cinéma ont suscité des réactions très contrastées, du cynisme au bouleversement. Comment le trouble bipolaire est-il traité par le septième art ? Cette question avait lancé la première projection (*Mr Jones*) suivie d'un long débat sur l'implication des soignants dans le soin. Un autre film avait donné l'occasion de mesurer la souffrance de l'entourage et l'effet délétère de l'alcool. Nous avons également eu l'occasion d'élaborer sur l'impact de la personnalité dans la qualité des périodes de rémission et ainsi de donner du sens au travail psychothérapeutique en dehors des accès aigus. C'est également au décours de projections que nous travaillons sur la résistance, le déni qui limitent l'alliance et compromettent l'observance ; sur l'acceptation de la maladie ou comment s'accepter en tant que patient sans une perception unifocale d'un soi malade et une identification unique à la pathologie.

Nous avons pris l'habitude d'utiliser le terme de « fragilité bipolaire », mieux adapté au statut du patient en rémission. Au-delà de cet atelier, nous tentons d'aider les patients à retrouver des repères dans la morosité de la normothymie, ce qui revient à se repenser comme sujet et à intégrer une nouvelle identité, ce long processus nommé « deuil du soi d'avant » par Ellen Frank.

Nous choisissons avec les patients les thèmes des diaporamas. Nous observons que ces séances renforcent l'adhésion à la prise en charge thérapeutique. Si certains patients ont une attente magique à l'égard du soin, si d'autres ont plutôt un regard désabusé sur le traitement, l'explication de ce que représentent les *guidelines* dans notre pratique permet de déplacer le curseur vers la réalité. Beaucoup de patients intègrent alors qu'une mauvaise réponse à un premier traitement n'est pas « anormale », que cela est même documenté et que les alternatives thérapeutiques sont prévues. Ainsi l'idée d'être une sorte de « cobaye » s'éloigne-t-elle pour laisser la place aux notions de protocole, de stratégie, bien plus enclines à développer l'observance. Il en est de même pour l'impact d'un rythme de vie régulier sur l'équilibre thymique : lorsque les patients réalisent que certains neurotransmetteurs impliqués dans les troubles de l'humeur le sont également dans la régulation du rythme veille/sommeil, ils perçoivent avec plus d'acuité l'intérêt et le sens des conseils que nous leur prodiguons et parviennent à s'approprier certaines recommandations sans les vivre comme des contraintes issues d'un esprit normatif.

Les jeux de rôle tiennent une place particulière dans l'arsenal psychothérapeutique que nous proposons. En effet, si les autres ateliers apportent davantage au patient qu'au thérapeute, les jeux de rôle répartissent de manière plus équilibrée les bénéfices de l'exercice. Les saynètes sont préparées, elles concernent les thèmes suivants :

- l'annonce du diagnostic ;
- comment soutenir un patient en phase dépressive ?
- comment aider un patient hypomane à percevoir le caractère pathologique de son fonctionnement ?
- comment tenter de convaincre un patient maniaque d'aller consulter ou à se faire hospitaliser ?
- comment justifier que le traitement doit être pris même lorsque l'on va bien ?

Le patient joue le rôle du psychiatre, le rôle du patient est joué soit par une infirmière ou un psychiatre, soit par un autre patient. Endosser le rôle du soignant entraîne le patient dans une démarche qu'il pourra secondairement mettre à profit pour son propre compte, elle développe des habilités censées l'aider à porter un regard critique sur son fonctionnement et ainsi être capable de saisir quelques prises pour ne pas se laisser emporter par la décompensation. Par ailleurs, les messages délivrés par l'acteur qui joue le rôle du psychiatre ont un retentissement plus efficient sur les patients spectateurs qui puisent avec moins de résistance les conseils éclairés délivrés par leurs pairs.

Enfin, nous nous inspirons grandement des « ficelles » proposées par les patients lors de ces jeux de rôle dans notre pratique, elles nous aident à affiner notre discours dans les mêmes situations que nous rencontrons au quotidien. Quoi de plus pertinent, en effet, que les propos de ceux qui vivent de l'intérieur cette pathologie lorsqu'il s'agit de soutenir un patient dépressif, d'entrer en contact avec un patient maniaque, ou d'annoncer avec tact et délicatesse un diagnostic qui engage la plupart du temps une vie entière ?

Atelier « travaux pratiques »

Cet atelier propose des mises en situation sociale en jeux de rôle avec un thème et un état thymique définis. L'objectif est de développer les habilités relationnelles dans des contextes souvent angoissants pour ces patients, qu'il s'agisse de démarches administratives ou de résolution de conflits dans le cadre de relations interpersonnelles complexes.

Atelier « hypnose »

Une évaluation de la suggestibilité des patients est réalisée avant l'intégration à cet atelier. Outre les nombreuses publications qui étayaient l'efficacité de l'hypnose sur l'estime de soi, cette expérience permet aux patients d'éprouver un état de non-tension sans apport de médicaments ou de toxiques. L'objectif final est l'apprentissage de l'autohypnose qui peut représenter un moyen de contrôler l'hypersensibilité au stress retrouvée chez la majorité des patients bipolaires.

L'atelier se déroule en quatre parties : une préparation à la séance avec un temps dédié à la présentation et à l'installation, la séance elle-même avec les séquences habituelles (induction, transe, imagerie puis réorientation et renforcement positif et enfin verbalisation), un temps de transcription personnelle et une évaluation/synthèse.

Cette phase II opère donc un suivi régulier des patients sur une moyenne observée de deux ans. Dans ce suivi, les patients sont actifs, ils préparent certaines séances, interviennent dans des jeux de rôles, font des recherches bibliographiques. Ce temps de soin représente pour certains une réponse à leur isolement social, facteur très aggravant du pronostic de la maladie bipolaire. Cet accompagnement permet de mettre en œuvre rapidement des adaptations thérapeutiques ou d'anticiper les périodes qui s'annoncent déstabilisantes. Lorsqu'un soin plus ciblé justifie d'être mis en

œuvre, les patients peuvent en complément participer aux autres ateliers du CATTM. Il arrive également que nous suggérions à certains patients de commencer par la prise en charge spécifique d'une pathologie co-morbide, par exemple avant d'intégrer la phase II.

Nos projets et/ou nos pistes pour l'avenir

Nous remettons en cause régulièrement le contenu de ce que propose cette prise en charge alternative. Parmi toutes les lacunes que présente notre travail, certaines sont identifiées et ont donné naissance à des projets de réorganisation et d'amélioration. Au premier rang, nous ne proposons pas encore aux patients, comme le fait Jean-Michel Aubry à Genève dans son programme de soins intégrés, de groupe cannabis. Ce module est actuellement à l'étude de même que l'enrichissement de la phase I du programme de psychoéducation d'un volet inspiré des TIPARS. Ce second point entraînera une réorganisation institutionnelle profonde mais à notre sens indispensable, compte tenu de l'efficacité de cette approche thérapeutique.

Rencontrant des difficultés pour mobiliser les proches des patients lors de réunions d'information proposées dans les locaux du CATTM, nous intervenons en dehors des murs, dans le cadre d'une association où nous animons des conférences mensuelles. En dix soirées, nous abordons les aspects essentiels de la maladie bipolaire. De plus, les patients alimentent un blog qui représente une passerelle entre l'intérieur et l'extérieur de l'institution, facilitant notamment l'accès de l'entourage à de l'information contrôlée sur Internet.

Pour autant, nous réfléchissons à d'éventuelles solutions pour intégrer les familles et les aidants potentiels au programme et pour les accueillir dans l'institution. Dans l'idéal nous aimerions développer un module de thérapie familiale en nous inspirant des travaux de Miklowitz pour lequel l'« éducation psychologique » de l'entourage doit prendre en compte ses réactions émotionnelles pour restaurer des relations fonctionnelles et améliorer la communication intrafamiliale.

Enfin nous souhaiterions organiser une journée annuelle « portes ouvertes » afin de lutter contre la stigmatisation du trouble en invitant des médecins du travail, des médecins scolaires, des médecins conseils ainsi que des acteurs de la prise en charge psychosociale et des proches...

CONCLUSION

L'élargissement progressif du spectre des troubles bipolaires qui prend en compte des formes moins typiques et plus atténuées, la multiplicité des profils évolutifs en termes de polarité dominante, de qualité et de durée des intervalles libres ou de rapidité des cycles, la fréquence des co-morbidités et des complications tant psychologiques que physiques sans oublier l'hétérogénéité clinique de la maladie et de ses décompensations font du patient bipolaire un patient pluriel et unique.

Une prise en charge personnalisée devrait donc prendre en compte toutes ses spécificités et être conceptualisée et mise en œuvre de façon personnalisée sans renoncer pour autant au bénéfice et à la dynamique du groupe.

Pour cette raison, nous attendons beaucoup des travaux menés par les « centres experts bipolaires » de la fondation FondaMental et son développement européen dans le cadre du projet ENBREC, et aussi de projets de recherche qui visent à étudier les facteurs prédictifs de rechutes. En effet, les classifications actuelles ne sont pas totalement satisfaisantes : les formes cliniques proposées ne rassemblent pas de groupes suffisamment homogènes dans leurs réponses au traitement pharmacologique et psychothérapeutique. Des approches prenant en compte la polarité

dominante de la maladie ou/et ses caractéristiques psychotiques pourraient peut-être donner naissance à des stratégies thérapeutiques mieux ciblées qui nous permettraient d'affiner notre prise en charge ambulatoire.

Un patient « chevronné », c'est-à-dire connaissant sa pathologie, sachant discerner les situations dangereuses et identifier les symptômes précurseurs, capable de mettre en œuvre les techniques les plus appropriées pour prolonger les rémissions, de gérer les rechutes et les périodes de turbulence, de se protéger du risque suicidaire ou encore d'éviter les passages à l'acte, pourrait représenter le but ultime d'une telle institution.

Pour conclure nous souhaitons rappeler que le mode relationnel plus collaboratif, qui existe pendant le programme et qui dépasse le cadre de la relation « thérapeute-patient » habituelle, ainsi que la position de spectateur privilégié au cœur des interactions groupales et sur des périodes prolongées qui débordent le cadre des décompensations permettent aux acteurs impliqués dans une prise en charge ambulatoire et psychoéducative de mieux appréhender les difficultés et les maux de leurs patients. Ainsi nous paraît-il possible de postuler que, si ce type de prise en charge s'avère bénéfique pour la plupart de nos patients, il constitue aussi un réel enrichissement pour les soignants que nous sommes.

LA PRISE EN CHARGE EN PSYCHIATRIE LIBÉRALE EST-ELLE POSSIBLE ?

.....

H. Cuche et A. Gérard

Il n'est pas exagéré d'affirmer que tous les patients bipolaires traités en clinique ou en hôpital ont tous consulté, avant d'être pris en charge institutionnellement, une ou plusieurs fois en libéral : chez un médecin généraliste, chez un psychiatre ou chez d'autres spécialistes.

Les motifs étaient divers et, dans l'immense majorité des cas, l'attention ne s'est pas centrée d'emblée sur l'existence d'une pathologie cyclique de l'humeur. Souvent, face à des dépressions simples, des antidépresseurs ont été prescrits. Au fil des mois et des années, une question apparaît au médecin traitant : « Ce patient n'est-il pas bipolaire ? » Si la réponse qui se précise après analyse clinique soigneuse est oui, la question annexe est : « Est-ce à moi de le soigner ? »

La réponse est loin d'être univoque. L'offre de soins locorégionale, les compétences du médecin en ce domaine, son expérience hospitalière, son intérêt pour ce type de patients, la sévérité de la pathologie thymique, la qualité du support social, la présence de co-morbidités sont autant de variables qui vont conditionner les réponses. Si la dangerosité est avérée, si le risque suicidaire (qui est une préoccupation quasi constante dans la prise en charge d'un patient bipolaire) est réel, une admission en institution sera dans tous les cas préférée. À la sortie, le patient décidera d'être suivi par l'équipe hospitalière, par le centre médicopsychologique ou souhaitera reprendre contact avec son médecin libéral.

Prendre en charge un patient bipolaire est le quotidien du psychiatre libéral. Le malade bipolaire, hormis les épisodes nécessitant une hospitalisation, consulte plus facilement dans le privé. La souplesse de cette pratique, l'intimité de la relation, la collaboration de l'entourage (qui sera nécessaire tout au long de la maladie, et particulièrement au cours des phases

maniaques), la position de « médecin de famille », la disponibilité obligée font que le psychiatre libéral est l'interlocuteur privilégié du patient maniaco-dépressif.

Nous pensons possible de prendre en charge de tels patients en exercice libéral à condition :

- d'être disponible, patient et endurant ;
- de bien connaître la pathologie ;
- de ne pas avoir avec ces patients de contre-transfert massif.

Les contacts avec le milieu hospitalier devront être bons (une collaboration confiante doit être établie notamment pour prendre en charge les accès maniaques), confiants, réciproques et peu formels. La famille, l'entourage devront avoir accès au médecin, mais comprendre que le médecin est le médecin du patient.

L'axiome fondateur est simple : « la bipolarité est un trouble grave ».

Au prétexte que les patients peuvent connaître des rémissions de qualité et que beaucoup de nos patients conservent une bonne position sociale, on a longtemps minimisé la gravité et les risques de la maladie maniaco-dépressive. L'ancienne appellation de « psychose maniaco-dépressive » (PMD), quoique stigmatisante, laissait mieux apparaître le manque de conscience du trouble à peu près constant (au début de la maladie surtout) et la rupture avec la réalité par pessimisme ou optimisme excessif voire délirant que le vocable générique de « trouble bipolaire ».

Les traitements thymorégulateurs sont actifs mais pas tout puissants : patient et médecin partent pour une longue course de hauts et de bas. Il faudra peut-être changer de médicaments, les associer entre eux, bien surveiller leur tolérance... Chacun s'engage à faire de son mieux, honnêtement, mais ce sera sans doute long et difficile.

Le contrat ainsi posé ne fait pas rêver, mais l'expérience montre qu'avec un patient maniacodépressif le lien en libéral, pas plus qu'ailleurs, ne se crée à partir d'une « surpromesse ».

Le patient sera infidèle, arrêtera son traitement sans prévenir, ira consulter une voyante. De mois en mois, d'année en année, des progrès apparaîtront. Parfois, l'insuffisance des résultats conduira à demander un autre avis, parfois à changer de médecin : l'usure du lien ne doit pas être mal jugée.

L'éducation thérapeutique consomme du temps, beaucoup de temps. La durée de la consultation est limitée. Il est possible, il est indispensable de délivrer au patient dont on a la charge :

- certaines règles fondamentales concernant l'ensemble de ce qui peut contribuer à la stabilisation ;
- des applications concrètes personnalisées, adaptées à sa propre existence.

Les recommandations doivent être précises, il faut convaincre de l'importance de ces mesures. Au-delà, la lecture de livres plus généraux doit être conseillée « en renforcement » en proposant que le patient annote ce qui lui semble peu clair ou souligne ce qui lui parle vraiment. Au prochain rendez-vous, le médecin répondra aux questions, reviendra sur l'essentiel.

Un écueil est réel : à force d'expliquer et de conseiller, on évite d'aborder les sujets qui fâchent, ce qui ne va pas, ce qui résiste, ce qu'on ne parvient pas à faire. Éduquer bien sûr, mais ne pas oublier d'entendre.

QUAND LE PATIENT VIENT AVEC SON DIAGNOSTIC

Le spectre des troubles bipolaires s'étant largement élargi ces dernières années, un certain nombre de patients viennent demander confirmation d'un diagnostic porté par un confrère (psychiatre ou non), par un ami ou par un proche, voire par eux-mêmes. Parfois, c'est la lecture d'un article, la consultation d'internet, la lecture d'un ouvrage qui est à l'origine de la démarche. L'expérience montre qu'il n'y a pas de fumée sans feu. Encore faut-il objectiver la nature du ou des feux, leur intensité, leur fréquence et leurs conséquences.

Dans certains cas, le diagnostic est posé dans des cabinets où les bipolaires se « fabriquent » ou se ramassent à la pelle. Dans l'ensemble des cas, l'accueil de la demande doit être systématiquement très ouvert : « si vous vous posez ce type de question, cela veut probablement dire que vous souffrez de variations réelles

de votre humeur : nous allons prendre le temps avant de confirmer ou d'infirmier ».

Les patients souffrant de bipolarité sont, après quelques années d'évolution (parfois d'emblée), porteurs de plusieurs types de troubles. Cette classique co-morbidité égare souvent le diagnostic et le motif de la consultation initiale peut être un problème d'alcoolisme, de toxicomanie, d'anxiété...

Bien plus fréquemment qu'on ne le dit, la question d'une « cyclicité » a déjà été évoquée dans le parcours du sujet. Le traditionnel diagnostic surgissant seulement après 6 ou 7 épisodes et 10 ans d'évolution est sans doute moins systématique que les « études » ne semblent le montrer.

L'interrogatoire classique à la recherche d'une bipolarité est trop souvent focalisé sur l'unique dimension thymique classique. Une voie d'accès large est souvent plus convaincante : vous arrive-t-il par périodes plus ou moins régulières d'avoir des pensées, ou des attitudes de vie ou des comportements qui ne vous sont pas habituels ? L'idée est alors, plutôt que de convaincre du diagnostic, d'associer le patient à la recherche des phases « bizarres » dont le contenu au début importe peu.

L'objectif est de mettre en évidence, puis de faire admettre la réalité, l'objectivité, de périodes *anormales*.

Dans un second temps, l'analyse clinique plus fine des contenus de ces phases permet peu à peu au patient, au fil des entretiens, de contribuer à l'élaboration des dimensions de sa pathologie. Du temps est nécessaire, le passage en force de l'« expert » est souvent disqualifié. Un seul et unique psychiatre n'est pas obligatoirement suffisant. Le psychiatre libéral peut se positionner comme coordinateur d'approches complémentaires.

Plusieurs cas de figure se présentent :

- le diagnostic a été porté après une démarche rigoureuse ; il n'y a pas lieu de le mettre en doute, mais le patient n'admet pas son trouble. Le ou les entretiens doivent reconstituer les unes après les autres les pièces du puzzle qui ont conduit au diagnostic. La relecture ensemble d'un texte, un coup de fil au confrère, un appel au médecin traitant renforcent l'hypothèse ;

- le diagnostic a été porté par excès : il ne faut pas seulement le dire, il faut expliquer pourquoi les fluctuations observées ne peuvent être reconnues comme bipolaires, proposer un plan de prise en charge alternatif et de toute façon noter un rendez-vous à 6 mois pour réévaluer la situation ;

- le diagnostic s'avère difficile voire impossible dans le cadre d'une simple consultation. Des centres experts existent dans plusieurs régions. Leur approche

diagnostique est plus élaborée que celle d'un simple praticien, les évaluations durent 48 heures et le titre « d'expert » rassure le médecin tout comme le patient. Ces centres dont chacun aujourd'hui connaît l'existence n'ont pas de vocation soignante directe. Ils sont en revanche susceptibles d'évaluer avec précision la bipolarité et les co-morbidités psychiatriques et somatiques ;

- il faut faire une mention spéciale de la forme modérée de la manie : l'hypomanie (oh ! combien dangereuse). Le sujet se sent au meilleur de lui-même, ceux qui le connaissent ne le reconnaissent pas vraiment (s'agissant d'un premier épisode), ceux qui le côtoient s'étonnent un peu, mais ne le perçoivent pas comme malade. Dans ce contexte, le patient peut s'engager dans des opérations périlleuses, surtout il fait preuve d'un humour caustique (forme atténuée de l'agressivité du maniaque) qui éprouve gravement l'entourage qui ne saurait lui trouver l'excuse de la maladie. On constate que de telles traversées hypomaniaques laissent des séquelles graves, des vexations indélébiles ; au mieux l'entourage le trouve un peu excité, mais le tient pour responsable de ses propos et de leurs conséquences. Il n'est pas reconnu comme malade et largement irresponsable.

LA QUESTION DES CO-MORBIDITÉS

Les co-morbidités modifient le tableau clinique, péjorent l'évolution du trouble bipolaire ; elles peuvent être un élément encombrant dans la prise en charge.

La pathologie anxieuse peut infiltrer voire dominer le trouble de l'humeur sous forme de mélancolie anxieuse ou d'état mixte, rendant très périlleuse la démarche thérapeutique. Le patient est agité d'angoisse, prêt à tout pour que cela s'arrête. L'hospitalisation s'impose du fait de la souffrance et du risque de passage à l'acte. Les modalités pratiques sont souvent très difficiles : le patient tergiverse, l'anxiété fluctue, l'urgence n'est pas toujours perçue ni par le patient ni par l'entourage qui répugne à ajouter aux souffrances du patient. Une mesure d'hospitalisation sous contrainte peut être le seul moyen d'éviter un drame et de soulager le patient, au moins temporairement. Là encore, la collaboration avec les équipes hospitalières de secteur et la famille est indispensable.

Le recours à l'alcool (et aux autres substances) est la co-morbidité la plus communément rencontrée et qui pose un maximum de problèmes. Le maniaque qui

boit plus que de raison est conforté dans la démarche libertaire qui caractérise la pensée maniaque puisque libéré de toute inhibition. La perte de contrôle fait que l'agressivité et la dangerosité sont culminantes. Le maniaque, qui a recours aux différentes substances illicites comme à l'alcool, devient facilement dépendant. La prise en charge en est compliquée du fait qu'il faut mener parallèlement le traitement du trouble de l'humeur et le traitement de l'addiction.

Les excès qui caractérisent volontiers le patient bipolaire : tabac, bonne chair, hyperactivité, sommeil irrégulier, exposent ce dernier à beaucoup de complications médicales. La prise en compte de ces éléments fait partie du suivi d'un patient bipolaire et implique l'intervention pluridisciplinaire.

CO-THÉRAPIES

Certains patients n'hésitent pas à dire « il me faudrait au moins deux personnes pour me soigner. L'un qui s'occuperait de ma maladie, l'autre qui s'occuperait de moi ». Le trait est à peine forcé. La gestion serrée des traitements pharmacologiques, l'attention portée aux fluctuations voire aux microfluctuations de l'humeur tend à focaliser les termes de l'échange sur l'analyse d'une ou de plusieurs courbes, simplement symptomatiques.

Certains patients se sentent « réduits » à leur maladie et aimeraient être entendus et soutenus pour autre chose : la vie familiale ou professionnelle, la vie de couple. Le psychiatre libéral seul est-il le médecin orchestre capable de jouer de tous les instruments thérapeutiques et de supporter le lien transférentiel unique ? Vraie question aux multiples réponses.

Lorsqu'on examine avec un peu de recul la trajectoire de nombreux patients bipolaires, force est de reconnaître que les plans optimaux de traitements ont rarement été mis en place, encore plus rarement suivis. Poser un diagnostic, prescrire un thymorégulateur constituent un service minimum pour enrayer l'évolution d'une maladie dont on connaît les conséquences à terme. Les conseils d'hygiène de vie, les conseils cognitifs constituent à l'évidence le complément indispensable des prescriptions médicamenteuses.

Si le psychiatre libéral ne peut tout faire à lui seul, il peut orchestrer la prise en charge : soutenir l'intérêt d'une thérapie cognitive associée, suggérer quelques entretiens familiaux, se mettre en relation avec le médecin du travail si la situation professionnelle est menacée. Notre relation avec les patients s'inscrit

dans le temps et certaines prises en charge vont durer 20 à 30 ans. Il n'est pas démontré que, malgré notre dévouement, un lien unique soit le meilleur garant d'une relation durable.

Charge au praticien de travailler avec des correspondants compétents, partageant sa conception de la prise en charge. Ce travail en réseau existe en libéral. Des psychologues, des nutritionnistes, des entraîneurs sportifs peuvent faire partie de l'équipe soignante. Ici encore, il faut du temps pour se parler.

SURVEILLANCE AU LONG COURS DES TRAITEMENTS

La surveillance et la sécurité d'utilisation de médicaments prescrits pour des années doivent constituer une préoccupation essentielle. Dans une période où les troubles bipolaires sont en pleine mutation, l'évaluation bénéfique/risque est essentielle, mais la garantie d'une surveillance active l'est tout autant. Chaque médicament thymorégulateur présente des contre-indications absolues ou relatives. Des conseils généraux de surveillance doivent être dispensés au cas par cas.

Ici encore les interfaces avec le gynécologue, le néphrologue, l'hépatologue, le neurologue, le dermatologue sont indispensables à la gestion au long cours des traitements. Tous les correspondants ne sont pas intéressés à la prise en charge de patients plus ou moins imprévisibles. Certains restent sur des positions strictes de contre-indication ou de limites tolérées dans les bilans biologiques. D'autres sont beaucoup plus coopérants. La décision de poursuivre ou de maintenir avec une surveillance renforcée certains traitements ne relève pas uniquement d'un expert, mais doit se faire dans un dialogue confraternel et avec le patient (voire ses proches le cas échéant). Les motifs doivent être clairement justifiés auprès de l'intéressé car, pour lui, un traitement qui l'a protégé va disparaître. Un nouveau médicament, inconnu va devoir être initié, accepté.

Il est fréquent, lorsque des malades sont bien stabilisés, que les rendez-vous s'espacent, qu'un généraliste suive le patient ou encore que le patient se gère lui-même et téléphone pour un renouvellement d'ordonnance. Si les rendez-vous s'espacent, la vigilance à l'égard du suivi biologique ne doit pas se relâcher. Même s'il n'est pas d'usage en France de reprendre contact avec des patients qui ne donnent pas de nouvelles, nous considérons qu'il est indispensable de

s'assurer que les surveillances prévues ont bien été effectuées. Ces rappels contribuent à l'observance et sont rarement perçus comme intrusifs.

COMMENT IMPLIQUER L'ENTOURAGE

La présence d'une personne bipolaire au sein d'une famille provoque toujours des turbulences dont l'ampleur et la répétition vont à terme aggraver le diagnostic du sujet atteint.

Le conjoint, les enfants ont donc à connaître « quelque chose » au sujet de ces crises itératives qu'ils subissent, réprouvent et surtout n'expliquent pas. Des documents d'informations leur sont destinés, souvent bien écrits, mais chaque histoire est singulière et des rendez-vous avec l'entourage sont nécessaires.

Faire participer le conjoint est un élément essentiel de la prise en charge. C'est sans doute la meilleure façon de dédramatiser les situations. Le conjoint nous apporte des informations et des éléments de compréhension indispensables dans la recherche diagnostique, dans l'évaluation de l'évolution et dans la conduite du traitement. Le conjoint, lui aussi, doit apprendre à connaître la maladie, il doit savoir combien son inquiétude voire son impatience risquent d'aggraver l'état du patient. Il doit apprendre que l'on peut tout dire devant le patient, c'est une affaire de forme.

Il faut arriver à ce que le patient autorise son conjoint à téléphoner au médecin devant lui et, à un degré supérieur, de faire du médecin l'arbitre lors de dissensions à propos de l'expression de la maladie. C'est sans doute le meilleur moyen de faire patienter le conjoint devant une hypomanie qui débute et de mettre en œuvre les mesures préventives.

Le médecin du patient est-il toujours le mieux placé ? Cela se discute. Dans un premier temps oui. Dédramatiser la situation, donner quelques conseils généraux de bon sens, expliquer la maladie en général apaisent le climat. Dans un second temps, un autre médecin peut prendre le relais. Être le médecin du patient oblige à une certaine réserve, une forme de confidentialité doit être préservée, tout ne peut pas être dit ou entendu.

Le conjoint sera plus à l'aise pour exprimer à son propre médecin ses propres ambivalences, les remises en questions provoquées par la maladie, les désirs d'aménagements... Les confrères doivent-ils se concerter ? Oui et non, pas obligatoirement. S'il est

important que l'entourage comprenne la pathologie, il n'est pas souhaitable qu'il devienne co-thérapeute.

CONCLUSION

L'action pédagogique du psychiatre libéral repose sur certains principes fondamentaux :

- faire accepter la réalité de la maladie ;

- obtenir une bonne observance ;
- repérer les situations pouvant fragiliser, voire conduire à une perte de contrôle ;
- enseigner des techniques de gestion du stress et de résolution des problèmes ;
- être très attentif à la qualité du sommeil, cause ou conséquence de récurrence ;
- réguler le quotidien en restant en phase avec son horloge biologique ;
- bien identifier les premiers signes des récurrences.

APPROCHES COMPRÉHENSIVES

.....

APPROCHES PHÉNOMÉNOLOGIQUES DES TROUBLES DE L'HUMEUR

.....

R. Belzeaux et J.-M. Azorin

Il est communément admis que l'histoire de la phénoménologie psychiatrique en France débute en 1922 à l'occasion d'une séance de la Société suisse de psychiatrie au cours de laquelle le psychiatre français Eugène Minkowski fit une communication à propos de la mélancolie [9, 10]. Le terme était alors usité depuis l'œuvre de Jaspers, mais faisait référence plutôt à une psychologie cherchant à affiner l'approche sémiologique et ces travaux ne sont pas la principale source du projet de la phénoménologie psychiatrique. Ce projet peut pour autant se ranger dans les approches compréhensives des pathologies psychiatriques dans le sens où il souhaite les éclaircir, en décrivant les conditions de possibilité de ces états et donc en considérant les manifestations de ces maladies comme des possibilités humaines [6] ou des « expériences de la nature » [3].

Le principe de l'approche phénoménologique est gouverné par une volonté de retour aux choses elles-mêmes, qui fait en général référence à la réduction phénoménologique de Husserl, en se détachant du cours spontané de la vie humaine, en abandonnant l'attitude naturelle qui gouverne notre quotidien, professionnel ou non. Il s'agit d'une critique de l'expérience sans a priori des manifestations de la pathologie mentale. Ces manifestations, initialement définies comme symptômes, deviennent des phénomènes ou des essences une fois dégagées de leur écrasante et discrète évidence quotidienne [9]. Ces essences révèlent des invariants, des styles ou des directions, qui permettent de proposer une compréhension de l'existence dans la maladie, en assumant « le primat de la question » [7]. On doit bien préciser ici que l'approche phénoménologique suppose la maladie mentale comme objet d'étude préalable. Cependant,

ce présupposé soulève toute l'ambiguïté de l'approche phénoménologique en psychiatrie vis-à-vis du projet de la phénoménologie philosophique, dont elle n'est pas une application (ou une branche), mais plus un « partenaire » dialectique [9].

LA MÉLANCOLIE COMME TROUBLE DE L'HUMEUR : DE L'ALTÉRATION DU TEMPS VÉCU AUX ANOMALIES CONSTITUTIVES DU TEMPS

La littérature psychiatrique et psychopathologique est émaillée de commentaires soulignant la difficulté à définir ce qu'est l'humeur alors qu'à l'évidence rien n'est plus naturellement senti ou perçu que l'humeur dans l'expérience psychiatrique comme dans l'expérience humaine, que l'humeur soit triste, figée, mélancolique ou encore légère, bondissante ou euphorique. Ce n'est sans doute pas étonnant que la phénoménologie se soit saisie d'abord de cette question et de celle de la mélancolie.

En effet, les écrits cliniques et psychopathologiques ont souligné depuis longtemps l'existence d'un écart entre la tristesse, définie comme sentiment attaché à un moment, un lieu et une cause, et les manifestations de la mélancolie pour laquelle on a défini l'existence d'une douleur morale, d'une tristesse vitale ou d'une humeur dépressive. Les précautions sémantiques révèlent en fait que la nature affective des manifestations de la mélancolie peut être questionnée. L'altération de l'humeur relève d'une altération de l'affectivité-contact, pour reprendre la proposition

de Minkowski, ou encore de la résonance avec le monde, dans laquelle l'implication de la temporalité est implicite. Alors que la tristesse s'insère dans le temps biographique de l'individu ou son devenir, l'altération de l'humeur mélancolique se situe dans un domaine anhistorique et pré-individuel. La souffrance mélancolique est immobile, elle est une impossibilité.

Cette impossibilité relève d'une altération du temps vécu. Temps vécu qu'il faut distinguer du temps objectif des horloges, mais aussi du vécu du temps ou du temps éprouvé dont l'expérience est révélée dans l'ennui ou l'inhibition anxieuse et qui reste ancré dans la biographie du sujet. Ce qui est en question ici est un « temps pathique, élémentaire, immédiat, immanent ». Ce temps vécu dans la mélancolie est figé, « il n'est plus régi par le primat de l'avenir dont le vécu est perdu » [9]. Il y a une « perte de synchronisme avec le temps du monde » [9].

Cette altération du temps vécu et cette perte de synchronisme avec le monde ont pour corollaire une existence qui se réalise dans l'incapacité à agir et à être soi-même. Cette incapacité n'est pas factuelle ou rationnelle car souvent le patient convient qu'il pourrait faire, mais elle est concrète et vécue, autrement dit, il nous dit ne pas pouvoir. Cette distinction éclaire d'ailleurs l'écart entre le symptôme « inhibition », fût-elle psychomotrice ou vitale, et le phénomène d'altération du temps vécu. Le symptôme « inhibition » est une observation factuelle de ce que présente le malade atteint de mélancolie. Présente ou non, l'inhibition est associée au diagnostic par inférence sans être pour autant nécessaire puisqu'il existe des mélancolies agitées, ni suffisante car l'inhibition n'est pas pathognomonique de la mélancolie. Le phénomène d'altération du temps vécu est la mélancolie par essence et, si le phénomène apparaît parfois de manière évidente, il est par ailleurs toujours présent dans la mélancolie puisqu'il est la direction anthropologique de l'existence. Si la mélancolie peut être anxieuse ou agitée, elle n'en restera pas moins une inhibition du devenir et de l'incapacité à *être-là*. Si la mélancolie est délirante, le délire, dans le sens classique de la clinique, exprime là aussi cet arrêt du temps vécu dont les idées d'incapacité, de culpabilité, de ruine, de maladie ou d'immortalité, dans le cas le plus extrême du syndrome de Cotard, en sont des expressions contingentes et thématisées.

Pour autant, cette « première » description phénoménologique est parfois considérée comme trop ambiguë vis-à-vis de la compréhension psychologique, s'attachant plus au temps constitué et à la personne

qu'au temps constituant et à l'émergence d'un Ego. Elle a logiquement conduit les auteurs à une phénoménologie moins descriptive et à vocation génétique. C'est en particulier dans l'ouvrage de L. Binswanger, *Mélancolie et manie* que s'illustre cette démarche [3].

La proposition de L. Binswanger est d'étudier « les moments structuraux... responsables de la défaillance du Survenir » de l'être-là, ce par quoi dans la mélancolie comme dans la manie, « la réalisabilité du cours de la vie est mise en question », en miroir de la proposition de la phénoménologie husserlienne selon laquelle « le monde réel existe seulement avec la présomption qui se dessine constamment que l'expérience continuera constamment à s'écouler dans le même style constitutif » [2]. Cette analyse de la constitution des moments structuraux renvoie finalement à la constitution de « l'ego qui y apparaît ou de l'autrui qui est rencontré » [9].

L. Binswanger décrit deux formes canoniques de la temporalité mélancolique. La rétrospection mélancolique, d'une part, constitue une temporalité ancrée dans le regret indépassable et les formes du discours du « si ne pas » : « si je n'avais pas pris cette décision, rien ne serait arrivé. » Il décrit d'autre part la prospection mélancolique qui signe l'avenir bouché de l'existence. Il ne s'agit pas de l'expression d'une crainte qui suppose l'existence d'un « advenir » mais plutôt d'un état de fait assimilant ce qui pourrait advenir à ce qui a déjà été : « je ne m'en remettrai jamais », « je suis atteint d'une maladie incurable », « je suis déjà mort ».

La temporalité est envisagée comme une trame assimilable à une mélodie, où, liées les unes aux autres, les intentionnalités de la rétention, de la présentation et de la protention sont constitutives du passé, présent et avenir. La rétrospection et la prospection mélancolique transforment la temporalité mélancolique en un éternel retour en arrière, où seule la rétention est à l'œuvre en permanence et où toutes les protentions, confondues avec elle, sont vides. L'existence mélancolique se manifeste par un défaut d'appréhension.

En termes d'analyse égologique, ce défaut d'appréhension se caractérise par un manque d'accord entre le Je empirique et le Je transcendantal. Il est révélé par l'analyse phénoménologique des intentionnalités constitutives de l'expérience empirique comme la rétention, présentation et protention. Cette dissonance fait apparaître l'Ego pur, instance critique et régulatrice, dépourvue de contenu propre et normalement silencieuse. Pour L. Binswanger, « les dysthymies procèdent de l'ego pur », dont la constitution est

altérée par cette dissonance entre Je empirique et Je transcendantal, s'éloignant donc radicalement de l'origine « thymique » et des contingences psychologiques relatives aux troubles de l'humeur. « L'expérience naturelle n'est plus non réfléchie et non problématique », « l'ego pur ne peut s'appuyer sur le cours non problématique de l'expérience » [2]. Ainsi s'exprime la mélancolie, ou la manie, laissant entrevoir la possibilité d'une guérison, car l'ego pur conserve « sous la main toutes les possibilités de la pleine constitution de l'expérience ».

Les conséquences compréhensives de l'approche de L. Binswanger sont multiples et éclairent des points importants de l'expérience de la clinique des états dépressifs sévères. Elles permettent de comprendre en quoi la thématization ou le discours mélancolique sont inaccessibles à l'expérience des faits. L'altération constitutive de la temporalité mélancolique implique la prospection mélancolique comme l'impossibilité du devenir. Quand il s'agit de ruine ou de maladie incurable, le malade ne se rend pas à l'évidence même devant les faits les plus tenaces, le mélancolique « ne se laisse pas instruire par les faits » [3]. Autrement dit, il n'y a pas de conciliation possible entre expérience empirique, mondaine ou factuelle et expérience transcendantale. Une fois guéri, on s'étonne de voir le patient oublier sa préoccupation initiale. L'expérience clinique montre aussi parfois comment le souci mélancolique peut changer de thème, tout en gardant la même forme, car le thème ici en question n'apparaît pas dans une présentation authentique, mais dans un relâchement des liens constitutifs de l'expérience où la présentation est infiltrée de rétentio et de protentio vide. Enfin, selon L. Binswanger, la mélancolie, par essence, ne peut pas être réactionnelle. Elle ne peut pas se comprendre du point de vue de l'événement, ou bien l'événement est accessoire s'il est psychologiquement fondé. Le point de vue de L. Binswanger est de faire des manifestations des troubles de l'humeur des manifestations de l'ego pur, anhistoriques, sans point d'appui dans la biographie et qui se fondent dans le domaine de la dérélition. En dernière conséquence, Binswanger voit dans l'implication de l'ego pur et le fondement des troubles de l'humeur dans la dérélition, une différence de fondement entre les troubles de l'humeur et la schizophrénie. Il éclaire ainsi l'étonnante homogénéité de la mélancolie comme de la manie comme « forme générique de menace du *Dasein* humain venant de sa dérélition » [3]. Si le patient souffre de sa propre schizophrénie, il souffre de la mélancolie ou de la manie de tout le monde.

LA FUITE DES IDÉES : SYMPTÔME ET PHÉNOMÈNE

L'approche phénoménologique de la manie a bénéficié également des travaux sur le temps vécu. Décrite comme absence de durée vécue, la manie est envisagée comme une existence dans un présent absolu, détachée de l'expérience du passé et de l'existence d'un avenir, donc un présent inauthentique, « une chaîne de présences isolées d'un instant à l'autre » [9].

Dans ce contexte, un des intérêts majeurs de la phénoménologie est d'avoir souligné comment la fuite des idées, de symptôme de l'état maniaque, pouvait, à travers la compréhension phénoménologique, devenir phénomène et ouvrir la description du monde de la personne en état maniaque [2]. La fuite des idées n'est plus alors un trouble quantitatif de la pensée et uniquement attaché à cette dernière, mais une variation qualitative de l'expérience humaine dans sa globalité. Le monde maniaque est décrit comme existence dans le saut, dans le bond ou dans le tourbillon. Et cette existence se manifeste autant dans le discours, dans la temporalité et dans la spatialité de l'existence.

Le discours est fait de contingences, il s'emporte à la faveur des assonances et des jeux de mots et il devient non problématique, se manifestant parfois dans la mégalomanie. L'écrit, dans lequel souvent on repère un des premiers signes de l'émergence maniaque, manifeste aussi la fuite des idées, comme dans l'exemple classique des lettres de la patiente de L. Binswanger [2].

La spatialité est caractérisée par une abolition de la distance, une proximité immédiate aux choses. Mais la nature de cette proximité est différente d'une proximité authentique car les objets, comme autrui, n'existent pas vraiment. Ils ont perdu de leur épaisseur et de leur contour, ce qui se manifeste dans la familiarité inappropriée mais aussi dans le défaut d'ajustement, dont la clinique a parfois donné une interprétation morale. Cela se manifeste également dans l'inconséquence du sujet souffrant de manie, comme l'inconséquence matérielle des dépenses, la perte de l'utilité de l'objet dans l'accumulation des choses, la perte de l'authenticité des relations humaines, la suggestibilité dans le bondissement d'un contact à l'autre, ou le tourbillon d'une fête qui n'est fête que pour le sujet lui-même, enfermé dans la solitude.

Le psychiatre japonais Kimura a fait la proposition suivant laquelle la manie est une existence dans l'*intra-festum*, dans un présent pur, qui est celui de la fête où tout est détaché du souci et du sérieux quotidien

dans son insertion temporelle [4]. La manie est ainsi opposée à la mélancolie qui est caractérisée par le *post-festum*. Ce dernier rejoint l'idée de l'arrêt du temps vécu du mélancolique et de son ancrage dans le passé. Décrite comme pathologie de l'immédiateté, la manie est rapprochée de l'épilepsie, qui en est l'archétype à travers l'aura épileptique et les troubles de la conscience associés à la crise qui constituent un vécu de présent absolu [4].

TYPUS MELANCHOLICUS :

UNE OUVERTURE

SUR LA GENÈSE BIOGRAPHIQUE

DES TROUBLES DE L'HUMEUR

L. Binswanger, dans *Mélancolie et manie*, a posé comme problématique « qu'est-il survenu effectivement ici ? », en étant volontairement détaché de la question du conditionnement de la mélancolie par la personnalité, la constitution ou l'hérédité, et en se positionnant en dehors de toute genèse historique. Il a par conséquent laissé ouverte cette question, ainsi que celle de la conciliation possible entre histoire vitale, relevant de la genèse transcendante, et histoire intérieure de vie, relevant de la biographie et de l'analyse existentielle.

C'est le travail du psychiatre et phénoménologue allemand H. Tellenbach, dont la traduction française n'a malheureusement pas été rééditée [11], qui va questionner la genèse biographique de la mélancolie, notamment dans sa forme unipolaire. Il tente de répondre à la question « quel type d'existence humaine comporte une inclinaison particulière à devenir mélancolique ? », à partir des constatations de l'altération de la temporalité et de la spatialité chez le patient souffrant de mélancolie [12].

En effet, la temporalité mélancolique renvoie finalement à une certaine façon d'être soi dont le problème majeur va être le changement [10]. Corrélativement, sa principale caractéristique va être l'esprit de l'ordre, tant sur le plan spatial que d'un point de vue temporel. H. Tellenbach décrit le sujet enclin à la mélancolie comme méticuleux, préoccupé, souhaitant toujours bien faire, toujours actif, d'une humeur grave ou équilibrée et parfois gaie, bon compagnon, plutôt symbiotique, plein d'une exigence jamais achevée signant une existence dans une temporalité « non cyclique » dans laquelle le risque de la dette (rémanence) ou de l'enfermement (inclusion) est toujours présent et peut précéder la chute dans la mélancolie.

Quel est le cadre de compréhension proposé par H. Tellenbach pour décrire une vulnérabilité qui est d'ordre anthropologique ? L'auteur développe la notion d'endogène comme étant un champ étiologique à part entière, une « troisième voie » différente du champ somatique organique et du champ psychologique. L'endogène est le champ de compréhension global de la genèse de la crise chez un patient et des liens entre la personnalité et les crises. Alors que la notion d'endogène était restée jusqu'alors évasive, la volonté de l'auteur est de la définir positivement, par des caractéristiques spécifiques, pour justement ne pas le réduire au « cryptogène ».

L'endogène peut être saisi dans des situations vitales particulières comme l'expérience amoureuse. La pathologie le rend particulièrement manifeste : tous les tableaux cliniques de « psychose » sont en effet des expressions contraignantes et donc stéréotypées de l'endogénéité. C'est l'altération de l'« endon » qui « confère aux mélancolies cette conformité proprement « transsubjective » du comportement et de l'expression ». Isolés ou ensemble, tous les symptômes, et par extension toutes les manifestations de la mélancolie, renvoient à l'altération globale de l'endogène.

Les principales caractéristiques de l'endogène sont :

- la rythmicité (rythme circadien, cycle menstruel, saison) ;

- l'impossibilité d'en avoir une compréhension psychologique ou discursive ;

- la réversibilité : chacune de ces altérations est au moins partiellement réversible ;

- son aspect global : chacune des manifestations de l'endogène ou de ses altérations renvoie à l'ensemble de celui-ci ;

- son aspect génétique ou héréditaire ;

- son lien avec les phases maturatives de la vie : adolescence, méno-/andropause.

Le champ de l'endogène est donc préverbal et prépersonnel : il n'est pas contenu dans un sujet psychologique ou biologique, mais dans l'interaction réciproque sujet-monde. Il est donc « transsubjectif » et « transobjectif ». D'un autre côté, l'altération de l'« endon » que l'on observe au cours d'un état mélancolique se manifeste bien psychiquement et physiquement. L'une des modifications psychologiques subjectives est par exemple l'expérience de la douleur morale, et l'une des modifications somatiques objectives est constituée par les troubles des rythmes biologiques.

Pour H. Tellenbach, une structure ou un type comme le *typus melancholicus* n'est pas génétiquement déterminé. C'est une réponse figée, systématique et

caricaturale, à l'interaction réciproque entre un génotype et des forces situationnelles, c'est-à-dire environnementales et extérieures au sujet ; c'est une modalité d'« expression » de l'endogène. La complémentarité entre disposition génétique et environnement ne peut pas se réduire à de simples facteurs, comme dans le cas de maladies génétiques simples telles que la phénylcétonurie. En effet, chaque situation est déterminée ou rendue possible par la structure génotypique de l'individu. Il n'y a pas d'indépendance entre le génotype et l'environnement, le premier déterminant le second et réciproquement. La description de l'endogène et de son altération rend compréhensible cette interaction réciproque.

Ainsi l'endogène est ce qui est stable chez l'individu, c'est-à-dire l'empreinte donnée à l'avance à l'individualité. Antérieur au somatique et au psychologique, antérieur au biotype et à la personnalité d'un sujet, c'est lui qui les rend possibles. Mais il est aussi postérieur à ces derniers car il peut être pénétré, influencé ou modifié par l'environnement et le monde qui l'entourent. Ainsi observe-t-on des altérations des rythmes biologiques dans certaines conditions expérimentales et cliniques, comme au cours des états dépressifs. On observe également une perte de réversibilité de l'altération organique des démences.

L'endogène ouvre « un accès » qui permet d'éviter de faire des conclusions par induction et par accumulation de faits. En effet, dans cette perspective, il n'y a pas de faits isolés : toutes les observations cliniques et biologiques que nous pouvons faire à propos de la dépression renvoient à une altération globale. Les faits observés sont intimement liés, ils se déterminent mutuellement. H. Tellenbach écrit que la nature en tant qu'environnement ne détermine pas la vie humaine : il s'agit d'une corrélativité de l'homme et du « climat » plutôt qu'une relation causale d'ordre logique.

DYNAMIQUE DES RÔLES ET TYPUS MANICUS : DES QUESTIONS EN SUSPENS

A. Kraus a développé, après H. Tellenbach, l'idée que le sujet enclin à la mélancolie est caractérisé par une sur-identification au rôle au détriment de l'identité égoïque [5]. Le sujet rompt ainsi un équilibre anthropologique qui permet à chacun de changer de rôle en fonction des exigences de l'existence, pour

faire face à une modification du champ familial, du champ du travail ou de son propre corps, même à l'occasion d'une maladie bénigne. Cette modification va gêner l'accomplissement et l'entretien de l'ordre des choses. L'idée d'un comportement et d'une existence hypernormique a été mise en évidence, en particulier avec les travaux américains de Swartz et Wiggins. L'hypernormie est une soumission à la norme sociale, à défaut d'une existence propre, faisant du *typus melancholicus* un hypernormal pathologique. Cette façon d'être contraste avec l'existence idionomique de l'obsessionnel, parfois assimilé à tort au *typus melancholicus*, dont la référence de l'ordre du monde et de soi est tout à fait personnelle, parfois magique, et en général vécue dans une contrainte égodystionique [5].

Mais ces descriptions concernent plutôt la mélancolie unipolaire et la question d'un *typus manicus* a été posée à partir de ces travaux. La situation de rémanence et d'includence, origine de la mélancolie, pourrait être transcendée. Cette possibilité suppose un dynamisme du *type* plus important, mais la source de ce dynamisme reste en question d'un point de vue phénoménologique [12]. Les travaux sur ce sujet relèvent de l'anthropologie sociale ou de l'étude des modèles de vulnérabilité comme ceux sur les tempéraments qui ont avancé depuis des propositions cliniquement utiles.

CONCLUSION

Les travaux de la psychiatrie phénoménologique, revus ici de façon non exhaustive, ouvrent un champ de compréhension original des troubles de l'humeur. Plusieurs prolongements aux travaux initiaux ouvrent la voie à des discussions ou des développements.

Tout d'abord, on peut souligner avec H. Maldiney comment un pont peut être fait entre histoire intérieure de vie et fond vital. L'auteur suggère que la motricité soit le « pli de l'existence et du fond vital » [6]. Il propose une conciliation possible entre l'approche de L. Binswanger et celle de H. Tellenbach en faisant la relation entre sentir, défini comme réceptivité contemporaine de l'apparaître, et motricité, se mouvoir et s'émouvoir. H. Maldiney ouvre aussi une perspective intéressante sur la compréhension phénoménologique de l'effet des antidépresseurs sur la mélancolie, originellement restaurateurs d'une motricité. Il propose aussi une voie de compréhension sur le problème de la symptomatologie mixte, laissé en suspens par une phénoménologie trop attachée aux

tableaux cliniques archétypiques des troubles de l'humeur, laquelle, pour mettre en évidence des essences, a vu par exemple dans l'agitation psychomotrice de certaines dépressions une manifestation factuelle et non transcendante de l'existence.

Par la suite, de nombreux travaux ont succédé à la description du *typus melancholicus* dans un champ de la clinique empirique et psychométrique, cherchant à valider puis à développer la notion de personnalité vulnérable aux troubles de l'humeur à partir d'un point de départ phénoménologique ou anthropologique [1, 8]. L'originalité de ces travaux a été de montrer que le concept de *typus melancholicus* ne semble pas recouvrir ceux des troubles de la personnalité décrits dans les nosographies actuelles, questionnant utilement le sens de ce qu'est une personnalité vulnérable et un trouble de la personnalité [8].

Enfin, l'un des intérêts majeurs de l'approche phénoménologique est d'être une épistémologie de la clinique ainsi qu'un guide pour la recherche empirique, sans aller jusqu'à affirmer qu'elle puisse jeter les bases d'une nouvelle méthode de recherche, la faisant alors sortir de son cadre initial. La phénoménologie a d'abord questionné la nature du symptôme en psychiatrie mais aussi la nature de la norme. Elle suspend toute thèse de valeur factuelle, tout en postulant la notion d'un équilibre anthropologique entre autonomie et hétéronomie du comportement. Elle renvoie au fait que les troubles psychiatriques sont des pathologies de la liberté. Finalement, on pourrait dire avec H. Maldiney que la phénoménologie est une double barrière faisant du « forcené » une existence hors du sentiment de soi-même et non pas hors de sens,

c'est-à-dire de signification. Obstacle à la « raison triomphante » et au positivisme classificatoire normatif, la phénoménologie peut se proposer aussi comme un rempart dressé contre toute antipsychiatrie [6].

RÉFÉRENCES

1. BELZEAUX R, NAUDIN J. Des phénomènes aux phénotypes : le *typus melancholicus* comme endophénotype de la dépression. *Information psychiatrique*, 2007, 83 : 179-182.
2. BINSWANGER L. Sur la fuite des idées. Grenoble, Jérôme Millon, 2000.
3. BINSWANGER L. *Mélancolie et manie*. Paris, PUF, 2002.
4. KIMURA B. *Écrits de psychopathologie phénoménologique*. Paris, PUF, 1992.
5. KRAUS A. Dynamique de rôle des maniaque-dépressifs. *Psychol Méd*, 1987, 19 : 401-405.
6. MALDINEY H. *Penser l'homme et la folie*. Grenoble, Jérôme Millon, 2007.
7. PRINGUEY D. La phénoménologie des psychoses : une perspective herméneutique en psychopathologie. *La Lettre du Psychiatre*, 2005, 1 : 104-106.
8. SATO T, SAKADO K, NISHIOKA K, KASAHARA Y. Relationship between the melancholic type of personality (*typus melancholicus*) and DSM-III-R personality disorders in patients with major depression. *Psychiatry Clin Neurosci*, 1995, 49 : 13-18.
9. TATOSSIAN A. *La phénoménologie des psychoses*. Puteaux, Le Cercle herméneutique, 2002.
10. TATOSSIAN A. La subjectivité mélancolique. *In* : *Figures de la subjectivité*. Paris, CNRS, 1992.
11. TELLENBACH H. *La mélancolie*. Paris, PUF, 1979.
12. TELLENBACH H. Sur l'histoire du concept "*typus melancholicus*" et sur les conséquences pour la conception d'un "*typus manicus*". *Psychol Méd*, 1987, 19 : 397-400.

PSYCHANALYSE ET TROUBLES BIPOLAIRES

.....

M.-L. Bourgeois

Née à l'aube du xx^e siècle, la psychanalyse a occupé une place majeure dans la psychiatrie pendant une grande partie du siècle passé et au-delà de la révolution des neurosciences et de la psychopharmacologie. Ronald Fieve [17] rappelait récemment qu'elle fut pendant très longtemps le modèle largement prédominant en Amérique. Après la Seconde Guerre mondiale, tous les *chairmen* des départements de psychiatrie aux États-Unis étaient psychanalystes. Dans la périodisation historique de la psychiatrie [24], il est convenu de définir quatre révolutions :

- Ph. Pinel : l'aliénation mentale et le traitement moral, à partir de 1800 ;
- l'approche psychodynamique avec P. Janet qui resta sans postérité, et S. Freud et son immense héritage ;
- la révolution psychopharmacologique avec les psychotropes dans la deuxième moitié du xx^e siècle ;
- enfin, le modèle dit athéorique des classifications internationales avec plusieurs centaines de catégories diagnostiques définies par des critères diagnostiques opérationnalisés (signes et symptômes).

Outre cette répartition schématique, on rappellera qu'au début du xx^e siècle la « psychologie pathologique », dont G. Dumas (titulaire de la chaire de psychologie à la Sorbonne) fut le représentant à l'hôpital Sainte-Anne (Paris), révélait comment le psychisme fonctionnait normalement, à la lumière des dysfonctionnements observés au cours des maladies mentales. C'était aussi la perspective de la psychologie générale de Jaspers, issue de la fameuse distinction entre développement d'une personnalité et processus psychotique.

La psychiatrie classique resta longtemps purement descriptive et certains psychiatres demeuraient inspirés par la théorie de la dégénérescence. Dans la

première moitié du xx^e siècle, il n'y avait pratiquement pas de ressource médicamenteuse, ni de modèle de prise en charge généralisable pour la psychose maniaco-dépressive (PMD). Par exemple en 1950, dans le *Traité de psychiatrie clinique* de Paul Guiraud [18] « conçue dans un esprit médical et biologique », on ne trouve comme traitement de la manie que les sels de bromure, le chloral, les opiacées, les barbituriques... La véritable révolution psychopharmacologique ne se développera que plus tard. Aussi les modèles d'interprétation et de soins proposés par la psychanalyse occupaient-ils une place importante. Après 1949, il avait fallu près de deux décennies pour que le lithium et les autres médicaments psychotropes viennent apporter des nouvelles ressources dans la prise en charge des troubles de l'humeur et des psychoses. Plus tard, retour de balancier, les critiques à l'endroit de la psychanalyse se sont multipliées.

« La psychanalyse peut-elle encore être utile à la psychiatrie ? », tel est le titre d'un ouvrage de G. Darcourt [12] : réponse équilibrée de l'auteur à la question qui anime depuis quelques décennies la polémique entre « pro-psychanalystes » et « anti-psychanalystes ». Toute une série de débats ont en effet opposé les psychiatres de tendance médicale, biologisante et cognitiviste aux post-freudiens et lacaniens : on citera parmi les contempteurs des auteurs tels que Eysenk, Van Rillaer [35], Debray-Ritzen [13], Benesteau [6], Onfray [29], et le fameux *Livre noir* (qui suscita un anti-livre noir). L'ouvrage de M. Borch-Jacobsen [7] reprend l'histoire de 31 patients de Freud et constate qu'aucun ne fut guéri, constat négatif confirmé par Elisabeth Roudinesco [32] qui déclarait pourtant : « seule la psychanalyse pouvait guérir les maladies mentales, le reste n'étant que nihilisme thérapeutique »... et « le discours médical est déshumanisant

en ce qu'il étudie la maladie et la sépare de l'homme qui n'y fait figure que de terrain... la psychanalyse pour sa part ne connaît de l'homme que son *manque à être*, par la parole où il en témoigne.... Savoir sur l'inconscient – ce savoir qui ne se sait pas lui-même. »

Très tôt dans l'histoire de la psychanalyse, Freud a abordé le problème des troubles de l'humeur (selon André Green, il s'est confronté toute sa vie au problème des affects aussi bien que des pulsions). Dès 1893, Freud évoque la dépression périodique pour la différencier de la mélancolie (manuscrit B). En 1895, dans le manuscrit G, il fait de la mélancolie un deuil provoqué par une perte de libido, une inhibition psychique et un appauvrissement pulsionnel. Cet état est opposé à la manie « où une excitation débordante se communique à tous les neurones associés ». Le texte le plus célèbre est consacré à « deuil et mélancolie » (1915-17). En 1911, Karl Abraham [1-4], lors du troisième congrès de psychanalyse à Weimar, élabore une psychopathologie de la dépression psychotique (qu'il rapproche de la névrose obsessionnelle). Les deux phases, maniaque et mélancolique, sont issues du même complexe : « le dépressif se laisse écraser alors que le maniaque l'enjambe. La fuite des idées du maniaque ressemble à un *Witz* généralisé ». En 1924 le même Abraham reprend les mêmes thèmes : « les états maniaco-dépressifs et les états prégénitaux de la libido. » Régression de la libido au stade le plus primitif, le stade oral ou cannibalique.

Mélanie Klein [19, 20, 21] en 1940 propose dans le développement de la première année de nourrisson le passage d'une position schizo-paranoïde à une position dépressive. V. Mirabel et M. Ferreri [26] citent encore Grinberg (1964) qui distingue culpabilité persécutrice, où domine l'affect de ressentiment, basée sur la dualité des instincts, et culpabilité dépressive avec des affects de chagrin, de responsabilité et de nostalgie.

On connaît le célèbre article d'Hélène Deutsch [14] sur l'absence de deuil fondé sur quatre observations (purement transversales). Tous les autres auteurs basent leur conception de l'état maniaque comme étant l'opposé de la dépression mélancolique. Pour Hélène Deutsch, un épisode hypomaniaque correspondrait à une défense pour dénier l'absence de pénis. Elle rêvait que son fils avait deux pipes et lui donnait une des deux (pipe = phallus).

Ainsi dans les pays germaniques puis aux États-Unis, la prise en charge psychothérapique reposait-elle sur les travaux des psychanalystes. Ce fut d'abord l'interprétation des états mélancoliques (Freud [17]) puis de la manie (Abraham). Ces deux pathologies étant considérées comme indissociables, l'une étant

une défense et un échappement à l'emprise dépressive. La dépression était donc l'état primaire, essentiel pour comprendre le sens de la manie. L'excitation, l'activité frénétique, l'euphorie (l'élévation des anglophones, B. Lewin [24]) traduisant le déni (*Verleugnung*).

Était invoquée aussi la grande ambivalence vis-à-vis des objets d'amour, de niveau prégénital avec une dimension agressive importante, un érotisme oral d'un point de vue libidinal. L'amour est ici une incorporation psychologique, « introjection pathognomonique » qui, chez le patient déprimé, s'accompagne d'attaque sadique par le surmoi et la régression du patient à un stade oral précoce. La dépression correspond à un épuisement de l'énergie du moi. Dans ce cadre, les comportements pervers toxicomaniaques (addictifs et impulsifs) sont des équivalents dépressifs. S'ils sont bloqués, un état dépressif s'ensuit ; effondrement de l'estime de soi et état de *helplessness* (*Hilflosigkeit*), sentiment d'impuissance et de résignation.

Les références américaines convoquent, outre les fondateurs (Freud, Abraham [1-4], Mélanie Klein [21-24] des auteurs comme Bibring, Zetzel, Anna Freud, Mahler, Fénichel, Jacobson, Rado...

Pour ce qui concerne la manie, les auteurs invoquaient la disparition de la différence entre le moi et le surmoi, la manie comme triomphe sur l'objet d'amour, introjection cannibalique, libération des énergies et accroissement du « *craving* oral ». Selon B. Lewin, il y aurait répétition de l'expérience de fusion avec la mère comme un retour à l'expérience du sein. L'élévation (la manie) succède à la dépression autopunitive : l'ego est un nourrisson et le super ego un sein.

Le problème a été tôt posé de la possibilité d'épisodes maniaques sans cyclicité. Il y aurait eu une « dépression primaire » très précoce sans aucun apprentissage pour tolérer les affects de la dépression. B. Lewin (1950) a décrit les états passagers d'hypomanie induits par un mécanisme défensif « antidépressif » ou « anti-émotionnel ». L'hypomanie est conçue ainsi comme un état de conscience altérée, anxio-lytique, un « plaisir purifié » pour l'ego. L'hypomane est à mi-chemin entre la bonne humeur et l'exaltation évitant ainsi l'anxiété et les affects dépressifs. Entre les épisodes, les patients sont semblables aux personnes présentant une névrose obsessionnelle, ce qui fut considéré comme favorable à une entreprise de psychothérapie psychanalytique.

A. Silber [33] donne un exemple clinique, celui d'une femme abandonnée à l'âge de 23 ans par son amoureux. Elle fut traitée par l'auteur pendant

quelques années avec 2 séances par semaine. Passage dépressif intermittent entrecoupé de rages meurtrières. Jamais mariée, devenue la « tata » des enfants de sa sœur et de ses amies. Lors d'un épisode probablement psychotique : elle croit voir dans le métro un homme exposer son pénis, cette illusion la rend confuse et stupéfaite, puis sexuellement excitée avec masturbation accrue correspondant à des épisodes hypomaniaques pendant quelques jours chaque année. L'interprétation fut qu'elle hallucinait un pénis et que cela correspondait à la chambre des parents où elle avait vu le pénis paternel pénétrant le vagin maternel ! Elle devint finalement consciente de son intense désir d'être au lit avec ses parents et qu'elle voulait aussi être le pénis qui réunissait son père et sa mère, qui liait ensemble ses parents. C'était aussi la peur d'être séparée d'eux, c'était donc une métaphore et le signal d'une intense régression menaçante. Finalement, la patiente a reçu du lithium et s'en trouva nettement améliorée.

Pour l'auteur, l'avantage de suivre un patient pendant presque 30 ans pour une maladie maniaco-dépressive de gravité moyenne sans médication est de révéler l'organisation psychodynamique et le sens des symptômes. Tout cela est atténué par la médication, mais aussi par la psychothérapie, « mais de façon différente ».

On n'a pas manqué de brocarder ces interprétations audacieuses et étonnantes. Finalement, les psychanalystes ont généralement abandonné ce type d'interprétation. En revanche, l'angoisse se voit attribuer un rôle déterminant en toile de fond de la dépression comme de la manie [31].

L'HOMME AUX LOUPS

Sergius Pankejeff (1887-1979), l'« homme aux loups », est l'un des malades les plus célèbres de Freud et de l'histoire de la psychanalyse [7, 32]. Il a écrit sa propre biographie. Il fut longuement traité par Freud (« analyse interminable ») comme un cas de « névrose infantile ». Il avait reçu d'E. Kraepelin lui-même le diagnostic de PMD. Il présentait des dépressions alternant avec des périodes d'élévation et d'hyperactivité. Son arbre généalogique est très évocateur : un père diagnostiqué maniaco-dépressif, hospitalisé à plusieurs reprises pour dépression et finalement mort par suicide : une sœur suicidée autour de 30 ans ; un grand-père maternel alternant des périodes de retraits avec des périodes d'excitation ; une grand-mère paternelle

suicidaire au cours d'une dépression du post-partum ; un grand-père paternel alcoolique. Freud n'aurait pas su reconnaître la maniaco-dépression. Mais quel traitement aurait-on pu proposer à cette époque ? Riche aristocrate russe, ruiné par la révolution, il fut, après la Première Guerre mondiale, aidé financièrement par les psychanalystes viennois. La femme de Pankejeff se suicida à son tour en 1938.

Élisabeth Roudinesco [32] confirme que ce patient n'a pas été guéri et qu'il est resté longtemps mélancolique. On retrouve ce cas dans l'ouvrage de M. Borch-Jacobsen [7] ainsi que le suivant.

HORACE FRINK, LE PSYCHANALYSTE AMÉRICAIN LE PLUS CÉLÈBRE DU DÉBUT DU XX^e SIÈCLE, BIPOLAIRE ET PLURI-ANALYSÉ DE FREUD

Pur produit des universités américaines de la côte Est, Horace Frink (1883-1936) devint médecin (Cornell), renonça à la chirurgie à la suite d'une blessure puis, après un premier épisode de dépression, devint psychiatre à la clinique Bellevue de New York. Après une première psychanalyse avec Brill (traducteur et représentant de Freud aux États-Unis), il s'installa comme psychanalyste à New York. Il devint le psychanalyste le plus en vue des États-Unis. Il souffrait de dépressions à répétition avec idées de suicide et d'oscillations maniaco-dépressives. Comme tous les jeunes psychiatres américains, il fit le voyage à Vienne en 1921 pour une cure analytique. Après d'alternances d'hypomanies et de dépressions, une seconde tranche à Vienne en 1922, des péripéties amoureuses et conjugales, et avoir été président de la New York Psycho-Analytic Society à deux reprises, il sollicite une quatrième tranche d'analyse à Vienne ! Brill était le leader avant que Freud n'impose Frink comme son envoyé à New York, pour finalement le désavouer en raison de sa « maladie mentale » : en 1924, il est admis à la clinique psychiatrique Henry Phipps (Johns Hopkins, Baltimore), dirigée par Adolphe Meyer : tentative de suicide au Véronal® et Luminal® ; puis réhospitalisation à l'hôpital McLean de Harvard et enfin décès d'un accident vasculaire cérébral en 1936.

Tous ces cas publiés par Freud et ses élèves dans la première moitié du xx^e siècle seraient traités différemment de nos jours avec peut-être plus de succès. Mais que pouvait la psychiatrie à cette époque ? Et sans ce

vaste mouvement psychodynamique, nous n'aurions pas hérité de l'énorme édifice anthropologique freudien et des multiples écoles et polémiques générées par le maître viennois.

QU'EN EST-IL DE LA PSYCHANALYSE ?

On ne peut éluder cette question, surtout en France où beaucoup de psychiatres se réclament encore de Freud dans leur approche des troubles mentaux et des psychothérapies ; et cela même pour les troubles bipolaires qui représentent « la plus médicale des affections psychiatriques ». Lors des « derniers états généraux de la psychiatrie » en 2003 à Montpellier, 2 000 psychiatres (surtout hospitaliers, donc en prise directe sur la pathologie psychiatrique) ont exigé que la psychanalyse reste la référence essentielle de la pratique psychiatrique. On peut en rapprocher les vives protestations et les polémiques qui ont accueilli le rapport Inserm consacré à l'évaluation et aux preuves d'efficacité des psychothérapies. Tosquelles (1912-1994) répétait ne pas savoir si la psychanalyse pouvait guérir les patients, mais qu'il était « sûr que ça faisait du bien aux psychiatres ». Depuis longtemps se pose le problème de la formation des psychiatres, spécialement en matière de psychothérapie [30]. Le débat est compliqué par la grande diversité des théories, des institutions et des pratiques psychanalytiques. On peut considérer que la psychanalyse n'est pas vraiment une science ni un soin, mais une herméneutique qui peut inspirer la pratique des psychiatres et des psychothérapeutes.

Deux aspects paraissent essentiels dans ce domaine de la pathologie bipolaire, en ce qui concerne l'approche psychanalytique :

- la grille d'interprétation psychanalytique de la PMD ;
- les modalités d'application éventuelle pour le traitement.

On peut citer comme exemple de cette conception défensive de la manie le livre de C. Athanassiou [5]. Elle rapporte la cure psychanalytique d'un enfant de 3 ans emmené en consultation pour des crises de « rage soudaine et de courte durée » après de légères frustrations. En quelques séances, ces crises ont disparu, remplacées par des explosions de « rages maniaques inattaquables » pendant les séances de thérapies. Celles-ci vont se poursuivre pendant 4 ans à raison de 2 séances par semaines. Plusieurs centaines de séances dont on ne connaît pas l'issue. Comme l'indique le

titre de son ouvrage : la manie est une défense psychique. On aimerait savoir ce qu'est devenu ce patient à l'âge adulte... L'auteur précise qu'il n'y a pas de démonstration possible de la pertinence des théories et pratiques psychanalytiques...

VIRAGE DE L'HUMEUR ET MANIES DE DEUIL

Le virage de l'humeur au cours de la PMD est une donnée classique, il peut correspondre à une évolution spontanée ou un déterminisme iatrogène (antidépresseurs, corticoïdes, etc.), il peut être causé par l'électroconvulsivothérapie ou être spontané. Les manies de deuil semblent représenter une illustration sinon une confirmation des hypothèses psychodynamiques, attribuant à l'état maniaque le sens et la fonction d'une défense antidépressive pathologique.

Abraham [1-4] signalait, dans la clinique du deuil, un accroissement libidinal quasi universel. On peut en trouver un exemple caricatural dans les virages maniaques déclenchés par un deuil : la célèbre histoire de la matrone d'Éphèse, présentant une véritable crise nympho-maniaque sur la tombe encore fraîche de son mari, mise en vers par La Fontaine (citée *in* [8]).

M. M'Uzan [27] décrit lui aussi ce sursaut vital chez les mourants et les équipes travaillant avec les patients en fin de vie. Cette attitude qui est conçue comme une aptitude ou une réaction libidinale aux situations de danger de mort est-elle universelle dans le psychisme humain, et peut-elle rendre compte de l'inversion maniaque et pathologique de l'humeur ? On a tenté de donner un sens ou une interprétation au psychisme d'un patient dont la machinerie cérébrale s'emballe après un effondrement dépressif. On verra plus loin ce qu'essayaient d'en comprendre les auteurs issus de la psychanalyse.

LA PLACE DE LA PSYCHANALYSE ?

Pour É. Roudinesco : « La psychanalyse... est née de la contestation du nihilisme thérapeutique qui dominait la psychiatrie allemande à la fin du siècle à travers la nosographie d'Emil Kraepelin. L'attitude nihiliste conduisait à observer le malade sans l'écouter et à classer les maladies de l'âme sans chercher à les soigner... » [32]. Néanmoins certaines interprétations ne manquent pas d'étonner les modernes. Par

exemple S. Freud déclara à S. Pankejeff : « Jusqu'à présent (dit-il à Pankejeff) vous avez cherché la cause de votre maladie dans un pot de chambre... » [32].

À la contestation médico-psychiatrique des modèles freudiens et lacaniens a correspondu la contestation de la médecine psychiatrique par les psychanalystes. Dans un livre très critique de l'« ordre médical », J. Clavreul [10, 11] insiste sur le droit à la subjectivité. La psychanalyse n'est pas une branche de la médecine, elle en serait plutôt l'envers. La médecine est d'abord ce qui instaure un ordre. J. Clavreul situe la naissance de la clinique dans l'anatomie pathologique. Inversement, c'est dans le discours et la subjectivité que la psychanalyse trouve sa raison d'être. « Il n'y a pas de médecine psychosomatique, l'essentiel c'est la question du sujet. »

La médecine serait l'école du regard et la psychanalyse une école, une science, un art de l'écoute. Deux approches différentes. Inconciliables ? Cependant la médecine dite psychosomatique doit presque tout aux courants psychanalytiques et Balint et les groupes Balint, par leur succès, ont révélé combien l'art médical avait besoin de réintégrer l'homme et sa subjectivité dans le désordre de ses organes.

De nombreux psychanalystes orthodoxes récuse ces positions radicales et s'efforcent de trouver des terrains d'entente épistémologique, de « nouvelles cartes pour la psychanalyse », par exemple D. Widlöcher [36-39], G. Darcourt [12]. On a même légitimé « la mesure de la subjectivité » [37, 39]. Récemment, on a tenté d'instaurer et de développer ce qu'on a appelé la « neuropsychanalyse » [34], moquée par P. Fedida [15], attribuant même à S. Freud le titre de « premier neurocognitiviste » et celui de « Christophe Colomb des neurosciences » [28]. En réalité la psychanalyse proprement dite n'est ni une science ni un soin. C'est une anthropologie (S. Lebovici) et une herméneutique (P. Ricœur). Mais de nombreuses thérapies sont d'inspiration et d'orientation psychanalytique (PIP et POP).

Au-delà des synapses, des neurotransmetteurs, des circuits neuronaux, des schémas cognitifs et des conditions matérielles de ces maladies, au-delà des traitements qui ont fait leur preuve, de nombreux patients ont à repenser leur existence et leur vie en fonction de ce handicap. Une psychanalyse réconciliée avec la médecine peut les y aider. La condition est sans doute qu'il y ait une association pacifique entre deux soignants, psychanalyste et biopsychiatre (sans doute sans divan), mais avec une indispensable communication entre les deux types de praticiens, pour

les formes avérées de pathologies bipolaires de types I et II.

On peut pour terminer citer les propos optimistes de Freud : « Dans des conditions favorables (j'en ai fait l'expérience à deux reprises), il est possible d'empêcher grâce au traitement analytique appliqué dans les intervalles libres de toute crise, le retour d'état mélancolique, soit de même tonalité affective, soit d'une tonalité opposée » (Freud, 1916, cité par M. Lambotte [22, 23]).

RÉFÉRENCES

1. ABRAHAM K. Notes on the psycho-analytical investigation and treatment of manic-depressive insanity and allied conditions. *In* : Selected papers on psychoanalysis. New York, Basic Books, 1911-1953 : 137-156.
2. ABRAHAM K. A short study of the development of the libido, viewed in the light of mental disorders. *In* : Selected papers on psychoanalysis. New York, Basic Books, 1911-1953 : 418-479.
3. ABRAHAM K. Préliminaires à l'investigation et au traitement analytiques de la folie maniaco-dépressive et des états voisins (1912). *In* : Œuvres complètes, T1. Paris, Payot, 1989.
4. ABRAHAM K. Esquisse d'une histoire du développement de la libido fondée sur la psychanalyse des troubles mentaux (1924). *In* : Œuvres complètes, T2. Paris, Payot, 1989.
5. ATHANASSIOU C. La défense maniaque. Paris, PUF, 1996.
6. BENESTEAU J. Mensonges freudiens (histoire d'une désinformation séculaire). Liège, Mardaga, 2002, 357 pages.
7. BORCH-JACOBSEN M. Les patients de Freud. Paris, Éditions Sciences humaines, 2011, 224 pages.
8. BOURGEOIS ML, DEGEILH B. Les manies du deuil. Caractérisation clinique et signification. *Ann Méd Psychol*, 1987, 145 : 72-77.
9. BOURGEOIS ML, DEGEILH B, CALACHE M, BENEZECH M. Virage maniaque après suicide violent (pendaison) chez 4 déprimés mélancoliques. *Ann Méd Psychol*, 1985, 143 : 975-985.
10. CLAVREUL J. L'ordre médical. Paris, Le Seuil, 1978.
11. CLAVREUL J. L'homme qui marche sous la pluie (une psychanalyse avec Lacan). Paris, Odile Jacob, 2007, 264 pages.
12. DARCOURT G. La psychanalyse peut-elle encore être utile à la psychiatrie. Paris, Odile Jacob, 2006, 255 pages.
13. DEBRAY RITZEN P. La scolastique freudienne. Paris, Fayard, 1973.
14. DEUTSCH H. Absence of grief. *Psychoanal Q* 1937, 6 : 12-22.
15. FEDIDA P. Le canular de la neuropsychanalyse. *La Recherche*, hors-série n° 3, avril 2000.
16. FIEVE R. Comment bien vivre avec des troubles bipolaires, savoir soigner les bas pour tirer profit des hauts. Paris, Flammarion, 2011, 333 pages.
17. FREUD S. Deuil et mélancolie (1915). *In* : Œuvres complètes. Paris, PUF, 1988 : 259-278.

18. GUIRAUD P. Psychiatrie générale. Paris, Librairie Le François, 1950.
19. KLEIN M. Contribution to the psycho-genesis of the manic-depressive state. *In* : Contributions to psycho-analysis. London, Hogarth Press, 1948 : 1921-1945.
20. KLEIN M. Mourning and its relation to manic depressive states. *Int J Psychoanal*, 1940, 21 : 125-153.
21. KLEIN M. Le deuil et ses rapports avec les états maniaco-dépressifs. (1940). *In* : Essai de psychanalyse, Paris, Payot, 1967.
22. LAMBOTTE MC. De l'état dépressif à l'état de triomphe du moi. *In* : P Kaufmann. L'apport freudien, éléments pour une encyclopédie de la psychanalyse. Paris, Bordas, 1993.
23. LAMBOTTE MC. Manie. *In* : P Kaufmann. L'apport freudien, éléments pour une encyclopédie de la psychanalyse. Paris, Bordas, 1993 : 224-227.
24. LANTERI-LAURA G. Essai sur les paradigmes de la psychiatrie. Paris, Éditions du Temps, 1998.
25. LEWIN BD. The psychoanalysis of elation. New York, Norton, 1950.
26. MIRABEL V, FERRERI M. références théoriques psychodynamiques et aspects de la prise en charge du deuil. *In* : T Lempérière. Les dépressions réactionnelles. Paris, Acanthe-Masson, 1997 : 109-125.
27. M'UZAN M. Le travail du trépas. *In* : M'Uzan. De l'art à la mort. Paris, Gallimard, 1977.
28. NACCACHE L. Le nouvel inconscient. Freud, Christophe Colomb des neurosciences. Paris, Odile Jacob, 2006, 465 pages.
29. ONFRAY M. Le crépuscule d'une idole. L'affabulation freudienne. Paris, Grasset, 2010.
30. PALEM R. Psychiatre et la psychanalyse. Problèmes actuels de la psychothérapie. Paris, Éditions ESF, 1973.
31. RACAMIER PC, BLANCHARD G. De l'angoisse à la manie. *Évol Psych*, 1957 : 555-595.
32. ROUDINESCO E, PLON M. Dictionnaire de la psychanalyse. Paris, Fayard, 1997.
33. SILBER A. Principles of psychoanalytically oriented therapy for depression and mania. *In* : A Georgotas, R Cancro. Depression and mania. New York, Elsevier, 1988 : 461-476.
34. STORA JB. La neuro-psychanalyse. Paris, PUF, 2006.
35. VAN RILLAER J. Le Livre noir de la psychanalyse. Paris, Les Arènes, 2005.
36. WIDLÖCHER D. Métapsychologie du sens. Paris, PUF, 1986.
37. WIDLÖCHER D. Traité de psychopathologie, Grands traités. Paris, PUF, 1994.
38. WIDLÖCHER D. Les nouvelles cartes de la psychanalyse. Paris, Odile Jacob, 1996, 275 pages.
39. WIDLÖCHER D. Deuil fini et deuil sans fin. Monographie de la Revue française de psychanalyse, « le deuil », 1994 : 151-163.

ASPECTS PSYCHOPATHOLOGIQUES ET PSYCHODYNAMIQUES : DE L'ÉTAT DÉPRESSIF À L'ÉTAT DE TRIOMPHE DU MOI

.....

M.-C. Lambotte

Si l'on a beaucoup étudié la mélancolie, on a déjà moins étudié la manie, et encore moins le passage de la mélancolie à la manie, plus largement le passage de l'état dépressif à l'état de triomphe du moi, cette dernière expression étant employée par S. Freud pour caractériser les états d'excitation ou d'élation du moi. On s'attachera donc, sur le modèle pathologique particulier du passage de la mélancolie à la manie, à cerner le processus métapsychologique sous-jacent à ce qu'on appelle communément les troubles cycliques ou les variations d'humeur, et dont la dynamique ressortit aux modes de relation qu'entretiennent ensemble les différentes instances de l'appareil psychique. Nos références théoriques dans cette entreprise restent essentiellement psychanalytiques, et nous pouvons déjà avec S. Freud désigner le contexte des troubles cycliques : il s'agit d'un « théâtre intérieur » sur la scène duquel le moi, dans son rapport avec sa propre instance idéale, continue de tenir le même rôle que celui qu'il tenait déjà dans son rapport avec l'objet extérieur, avant qu'il ait incorporé ce dernier en lui laissant sa place. Le moi se retrouverait ainsi en position d'objet face à son instance idéale dont l'omnipotence réglerait dorénavant le cours de leurs relations. « Pensons que le moi, écrit Freud, adopte désormais une relation d'objet avec l'idéal du moi issu de lui-même, et que, éventuellement, toutes les interactions entre objet extérieur et moi-total, que nous avons appris à connaître dans la théorie des névroses, se répètent sur ce nouveau théâtre à l'intérieur du moi » [9].

SITUATION CLINIQUE DE LA MANIE

Catégorie des « névroses narcissiques »

Avant même que d'expliciter cette dynamique psychique relativement à la description clinique à laquelle elle se rapporte, rappelons d'abord que l'incorporation de l'objet dans le moi, à l'issue le plus souvent d'une situation de séparation, répond au processus de la mélancolie, et que celle-ci peut ne pas présenter nécessairement une origine psychogène repérable [8]. De surcroît, si nous poursuivons notre modèle pathologique, on note qu'il peut encore se rencontrer des mélancolies sans manie et même des manies sans mélancolie comme l'indiquent à la fois S. Freud et K. Abraham. « Le renversement en manie n'est pas un trait nécessaire dans le tableau clinique de la dépression mélancolique. Il est des mélancolies simples, uniques, et il en est de périodiquement répétées qui ne connaissent jamais ce destin » commente S. Freud [9]. Et K. Abraham précise qu'il « fut démontré que certains traumatismes psychiques de l'enfance sont suivis d'un état que nous avons appelé "dysphorie originelle". La manie "pure" qui est souvent périodique m'apparaît comme le rejet de cette dysphorie non précédée d'une mélancolie au sens clinique du terme » [1]. Signalons dès à présent que l'interrogation portée sur l'étiologie de la mélancolie quant à sa nature psychogène ou somatique, pour reprendre les termes de Freud dans *Deuil et mélancolie*, continue d'alimenter

tout particulièrement les discussions actuelles relatives à la classification de la mélancolie ; et si Freud s'est principalement intéressé à la mélancolie psychogène en en faisant en 1924 le paradigme des « névroses narcissiques », catégorie distincte des névroses et des psychoses [10], il nous est permis de penser qu'elle pourrait peut-être renvoyer à une autre classification si l'occasion psychogène de son déclenchement ne se laissait déceler aussi manifestement.

Aussi certains psychiatres et psychanalystes assimilent-ils sans plus de précaution la mélancolie à une psychose et, plus précisément, à la psychose maniaco-dépressive. L'argument reste faible quand on sait la diversité des formes cliniques de la mélancolie répertoriées dans l'histoire de la psychiatrie et, entre autres ouvrages, dans les différentes éditions du *Traité* d'E. Kraepelin par exemple [13], et de même quand on sait la diversité des classifications nosographiques auxquelles a donné lieu la mélancolie dans les différentes éditions du DSM. Il demeure que ces doutes et variations dans l'appréciation de la nature et de la classification de la mélancolie témoignent d'une réelle recherche qui recoupe l'expérience actuelle des psychanalystes dans la mesure où, depuis quelques années déjà, ceux-ci semblent avoir affaire de plus en plus à ces nouvelles « maladies de l'âme » qui ressortissent pour la plupart aux troubles dysthymiques, ceux-là mêmes qui pourraient bien confirmer la pertinence de la nosographie freudienne de 1924.

Symptomatologie de la manie

Si nous insistons sur l'importance de l'étude de la mélancolie alors que notre propos s'attache à mettre au jour les ressorts du passage de l'état dépressif à l'état de triomphe du moi, c'est parce que, au plan de la psychopathologie, la manie apparaît comme un calque symétrique de la mélancolie qui, sur l'observation de symptômes apparemment inverses, relève de la même clinique phénoménologique, à savoir : le nivellement de la réalité, la perte de l'intérêt alors que le maniaque semble au contraire s'intéresser à tout ce qui passe à sa portée, ainsi que l'importance de l'objet incorporé dont le maniaque se serait apparemment défait. Or, que pouvons-nous induire des symptômes typiques de la manie ? Que l'intérêt manifeste accordé à tout ce qui traverse le champ de perception du sujet ne permet pas précisément que l'attention s'arrête sur quoi que ce soit ; et s'intéresser à tout équivaut donc à (ne) s'intéresser à rien. Que l'enchaînement indéfini des idées sans que l'une parvienne à dominer les autres, autrement dit la « fuite des idées » [2], symptôme

typique de la manie, ne permet pas, là encore, de lester le discours d'une consistance autre que formelle ; et la logorrhée maniaque défie donc la position subjective de s'affirmer. Et, enfin, que l'aisance et la liberté excessives prises avec autrui, ou bien encore le peu de cas que le maniaque fait de la personne à laquelle il s'adresse, ne permet pas non plus la reconnaissance de l'autre dans l'assomption de sa différence ; et l'objet extérieur se trouve nié au sein même des manifestations les plus démonstratives de rapprochement. Aussi bien, à travers cette très brève description de la symptomatologie maniaque, pouvons-nous en déduire que la manie n'offre en aucun cas un mode de résolution à la mélancolie, mais bien plutôt présente et poursuit le même complexe pathologique sous un mode symptomatique apparemment inversé.

Et Freud conforte ainsi cette observation : « L'impression, déjà formulée par plusieurs chercheurs en psychanalyse, est la suivante : la manie n'a pas d'autre contenu que la mélancolie, les deux affections luttent contre le même « complexe » auquel il est vraisemblable que le moi a succombé dans la mélancolie alors que dans la manie il l'a maîtrisé ou écarté » ; et quelques lignes plus haut, il affirmait déjà : « Il n'est donc pas seulement permis, il est exigé d'étendre à la manie aussi une explication analytique de la mélancolie » [8]. Déjà, dans ses *Leçons cliniques* données à Heidelberg en 1899, l'année de la 6^e édition de son *Traité de psychiatrie*, E. Kraepelin insiste sur l'appartenance de la manie à la forme maniaco-dépressive. Mais la nouveauté de son repérage clinique réside principalement dans la mise au jour d'« états mixtes » caractérisés à la fois par une dépression psychique et une excitation psychomotrice, plus généralement par des éléments dépressifs et des éléments maniaques conjugués dans une même phase [17].

Modèle mélancolique

C'est donc sur le modèle métapsychologique de la mélancolie que nous allons tenter d'explicitier la manie, et avec elle ce qui motiverait le passage de l'une à l'autre des deux affections. On connaît le mécanisme si important dans la mélancolie de l'introjection de l'objet dans le moi sur un mode régressif cannibalique qui rend manifeste le caractère ambivalent des sentiments portés à l'objet. Entre la destruction orgiaque et la rétention anale de l'objet, le sujet mélancolique précipite la rupture avec l'autre comme pour s'empresseur d'« avaler » celui-ci et pouvoir ainsi le garder éternellement. Et désormais, comme l'analyse si bien Freud, tous les sentiments hostiles

à l'objet se trouvent déplacés sur le moi qui devient alors lui-même, aux yeux du sujet mélancolique, un objet dévalorisé, un objet de rebut. « L'ombre de l'objet tomba ainsi sur le moi qui put alors être jugé par une instance particulière comme un objet, comme l'objet abandonné. De cette façon la perte de l'objet s'était transformée en une perte du moi et le conflit entre le moi et la personne aimée en une scission entre la critique du moi et le moi modifié par identification » [8]. Les reproches et les injures que le sujet s'adresse à lui-même constituent une part importante de la sémiologie de la mélancolie avec l'inhibition et le négativisme généralisés. Et cette symptomatologie laisse ainsi entrevoir deux sources possibles à l'origine de la mélancolie : celle de la cruauté d'une instance critique (le surmoi) qui juge et maltraite le moi, celle plus archaïque d'une catastrophe originaire dont le sujet ne cesse d'appréhender la répétition et dont il ne cesse de se défendre.

Si la première reste la plus connue et la plus étudiée, la seconde, qui agit comme un traumatisme primaire d'abandon sans représentation, se trouve induite par K. Abraham qui renvoie les effets de la perte de l'objet extérieur aux effets bien plus anciens d'une perte originaire, et par J. Lacan qui fait l'hypothèse d'une brusque disparition de l'objet, allant jusqu'à évoquer le « suicide de l'objet » en un temps que nous supposons primitif, autrement dit, avant même que le nourrisson puisse reconnaître l'objet au sens courant du terme. « Nous apprenons alors régulièrement, écrit K. Abraham⁽¹⁾, que le motif de la maladie actuelle n'a pu être pathogène que dans la mesure où il a été vécu, saisi et valorisé par l'inconscient du malade comme une *répétition* de l'événement traumatique initial » [1]. Et c'est à propos de ce dernier que J. Lacan évoque une situation d'abandon instaurée par le « suicide de l'objet ». « Il s'agit de ce que j'appellerai, non pas le deuil, ni la dépression au sujet de la perte d'un objet, mais un remords d'un certain type, déclenché par un dénouement qui est de l'ordre du suicide de l'objet. Un remords donc, à propos d'un objet qui est entré à quelque titre dans le champ du désir, et qui, de son fait, ou de quelque risque qu'il a couru dans l'aventure, a disparu » [19]. Nous comprenons alors que la mélancolie, loin de devoir son origine à la seule occasion de la perte d'un objet actuel, renvoie à un traumatisme bien plus originaire dont les conséquences sont apparues bien moins sous la forme de représentations que sous la forme de mécanismes

compulsifs ; et ceux-ci agissant en vue du maintien d'une position éminemment défensive qui va de la croyance en la fatalité du destin (« j'ai toujours été comme ça, je suis né sous une mauvaise étoile ») à la croyance en l'inanité des investissements (« de toute façon, ce sera toujours comme ça, il n'y a pas de sens, il n'y a pas de vérité, et ce n'est pas la peine de faire quoi que ce soit. ») [21], le mode de déni de la réalité pour le sujet mélancolique, différent à la fois pour les sujets névrotiques et psychotiques, se présente sous la forme de ce que j'ai appelé un « déni d'intention » au sens où le mélancolique ne dénie pas la réalité en tant que telle, mais dénie qu'elle puisse l'intéresser en quoi que ce soit, dénie qu'elle puisse en quoi que ce soit le concerner.

À partir de cette très brève description de la problématique mélancolique et des aperçus métapsychologiques qu'elle propose, quelles seraient les questions qui relèveraient spécifiquement de la manie dans la mesure où cette dernière, tout en s'organisant autour du même ordonnancement psychique primaire, présente une symptomatologie apparemment contraire à celle de la mélancolie ? Et la préoccupation principale induite par ce contexte porterait inévitablement à s'interroger sur le destin de l'objet incorporé relativement au passage de l'une à l'autre des deux affections. L'objet aurait-il purement et simplement disparu et comment ? Aurait-il été neutralisé par quelque procédé du moi ? Il semble en tout cas, selon la remarque des patients eux-mêmes, que les changements d'humeur interviennent dans leur expérience vécue sans qu'ils puissent les comprendre, ni les maîtriser en quoi que ce soit, et qu'il ne s'agirait donc pas de l'initiative d'un moi intentionnel. Bien plutôt devons-nous reprendre les indications de Freud et ses modèles d'explication métapsychologique qui mettent en cause, dans la mélancolie et par conséquent, comme nous venons de le voir, dans la manie, les modes de relation entre le moi et le surmoi propres aux névroses narcissiques.

DE LA PHÉNOMÉNOLOGIE À LA MÉTAPSYCHOLOGIE

Perte de l'*alter ego*

La fuite des idées, la perte des repères contextuels et la manifestation d'une excitation ou d'une oscillation générale rendent compte de l'état du sujet maniaque

(1) Sur les échanges entre Abraham et Freud relatifs à la mélancolie, voir l'article de R. Ebtinger [4].

aussi bien en ce qui concerne son comportement superficiel qu'en ce qui concerne la nature et la qualité de son rapport à l'autre. Versatile, passant d'une préoccupation à une autre, le maniaque semble entièrement soumis à ses impulsions et à ses intérêts du moment et ne respecte plus les contraintes du cadre social qui ordonnent habituellement la communication. Ainsi par exemple, une patiente de L. Binswanger, Elsa Strauss, entrant dans une église où l'on célébrait un office religieux, s'en alla vers l'organiste pendant qu'il jouait, le félicita et lui demanda des leçons d'orgue. Elle se mêla ensuite à des jeunes gens qui jouaient au football et s'attira leurs moqueries ; elle décida alors de se plaindre, etc. Cette description de L. Binswanger, extraite de son ouvrage *Mélancolie et manie*, montre bien une sorte d'effacement des repères qui, à l'ordinaire, permettent à des interlocuteurs de se référer aux mêmes éléments spatio-temporels dont la signification symbolique fixe le cadre de leurs échanges.

L. Binswanger analyse alors cette perte de considération du *socius* en se référant aux étapes husserliennes de la constitution de l'expérience d'autrui qui, de la présentation ou perception d'un corps-objet réel (une chose de la nature) se poursuit ensuite par l'aperception de celui-ci comme un corps vivant étranger (*l'alius*), pour enfin parvenir à son apprésentation comme *alter ego* ; et ce serait cette dernière fonction qui ferait défaut au sujet maniaque en butte à de seules présences (*Präsenzen*) isolées, sans liaison entre elles et sans qu'elles puissent s'inscrire dans la continuité de la biographie interne (*innere Lebensgeschichte*) du sujet [3]. C'est donc le sentiment du déroulement de sa propre vie qui se trouve atteint, et avec lui la possibilité d'effectuer les opérations temporelles relatives aux différents types d'intentionnalité, sachant qu'il ne s'agit pas d'un déficit ou d'une lésion cognitive (H. Ey parle de « déstructuration » de la pensée vigile et des repères spatio-temporels des points de vue psychodynamique et phénoménologique [5]), mais bien plutôt d'une incapacité à considérer l'autre comme un *alter ego* participant d'un contexte commun et soumis de ce fait aux mêmes coordonnées mondaines.

Cet état pathologique témoigne donc d'une neutralisation des repères spatio-temporels au sens où, là encore, le malade semble ne plus tenir compte de la signification d'un tel ordonnancement dans ses rapports avec autrui. Pour résumer le point de vue phénoménologique, le comportement du sujet maniaque ne se laisse pas caractériser en termes de déficit ; il indiquerait plutôt un effacement ou mieux une neutralisation de la fonction psychique dont dépend la capacité d'inscrire sa propre vie dans un temps à la fois

historique et signifiant. Ce sont donc les « tendances déterminantes », pour reprendre les termes d'un autre phénoménologue, K. Jaspers [14], qui manqueraient au sujet maniaque, tant en ce qui concerne la suite indéfinie et débridée de ses idées que l'excitation labile et désordonnée de son comportement. Et dans la mesure où les malades eux-mêmes se plaignent de la nature compulsive et immaîtrisable de leurs symptômes, il faut en référer à des mobiles inconscients du point de vue non plus seulement phénoménologique des rapports intersubjectifs, mais encore du point de vue métapsychologique des rapports entre les différentes instances de l'appareil psychique.

Le cadre de l'« apprésentation » ou la fonction de l'idéal du moi

Si l'abord phénoménologique des affections consiste à revenir des manifestations phénoménales du monde pathologique aux moments constitutifs qui élaborent ce monde, l'abord métapsychologique, quant à lui, vise à mettre au jour la dynamique inconsciente qui sous-tend ces mêmes moments constitutifs, autrement dit vise à mettre au jour le fonctionnement d'une structure psychique singulière et à en formuler la genèse. Et si la phénoménologie s'efforce de retourner au phénomène en deçà des interprétations et des significations multiples qui le recouvrent a priori, la métapsychologie s'efforce, sur la base de l'empirisme clinique, de construire des modèles théoriques susceptibles de désigner les mécanismes inconscients pour lesquels la psychologie classique des fonctions ne détenait aucune conceptualisation. Aussi bien en ce qui concerne la manie, la neutralisation des « tendances déterminantes » et du cadre contextuel nécessaire à la communication nous conduit-elle à penser qu'il s'agit là de la brusque mise à l'écart de toute contrainte, de toute règle qui habituellement régit les rapports humains et leur donne à la fois consistance et signification. Or, nous savons qu'au regard de la psychanalyse, les rapports intersubjectifs sont essentiellement construits sur des projections imaginaires en fonction desquelles les images respectives des partenaires s'ajustent en permanence. Mais ces images ne s'ajustent pas n'importe comment et n'alimentent pas non plus indéfiniment la tension agressive ; elles se trouvent à la fois circonscrites à l'intérieur d'un cadre et réglées par un code symbolique qui permet aux partenaires de se référer à un même domaine de définition. Nous ne nous comportons pas de la même manière lorsque nous rencontrons quelqu'un dans un

amphithéâtre universitaire ou sur un terrain de sport, et la meilleure image de soi que nous voulons présenter (le moi idéal) devra nécessairement s'adapter au contexte symbolique qui caractérise le *socius*. Le moi idéal se trouve donc habituellement assujéti à l'idéal du moi compris comme l'instance à la fois imaginaire et symbolique, héritée des instances parentales et, plus largement, de la demande sociale, et qui fournit au moi un modèle à suivre, le plus souvent des plus exigeants. Ainsi donc, la fonction de l'appréhension au plan phénoménologique correspondrait à celle de l'idéal du moi au plan psychanalytique, et la défaillance de la première correspondrait, relativement à la seconde, aux variations des relations que le moi entretient avec son modèle idéal.

C'est bien ce sur quoi insiste Freud dans son explication de la manie qu'il fait relever du même complexe que la mélancolie : alors que, dans cette dernière, le surmoi se comporte de manière très cruelle envers le moi en ne lui ménageant pas ses critiques (« je suis le plus mauvais, le plus monstrueux des hommes, etc. »), il semble, au contraire, s'être complètement réconcilié avec le moi dans la manie, au point que rien ne peut plus arrêter ses prétentions. Ainsi le moi du sujet maniaque exprime-t-il un sentiment de toute-puissance, assimilant tout ce qui passe à sa portée dans une sorte d'orgie d'activités au cours de laquelle les idées et les actes se succèdent sans plus de lien les uns avec les autres. « Un miracle est arrivé, dit une patiente de Binswanger. Toutes les énigmes se résolvent, oui tout est si simple, si totalement, totalement simple quand on connaît le fondement de toute chose. C'est comme si les écailles tombaient des yeux. » Et Binswanger fait la remarque suivante : « La patiente se sent "cannibalement bien", prétend avoir salué tous les arbres, toutes les fleurs et – ce qui est significatif – "au passage" aussi tous les humains, après qu'elle a *brisé les lunettes grises* » [3]. « Avoir brisé les lunettes grises », signifie bien être passée d'un état à un autre, et plus précisément, d'un état de lourdeur et d'opacité à un état de légèreté et de luminosité sur un mode apparemment assez brusque.

Freud interprète ainsi le passage à cet état d'euphorie qu'il qualifie le plus souvent d'« état de triomphe », comme la réconciliation entre le moi et le surmoi, si ce n'est la fusion entre les deux instances, auquel cas le moi ne verrait plus de limite à son expansion. « Il se crée toujours une sensation de triomphe (*Empfindung von Triumph*) quand quelque chose dans le moi coïncide avec l'idéal du moi. De même, le sentiment de culpabilité (et le sentiment d'infériorité) peut être compris comme expression de

la tension entre moi et idéal » [9]. Le passage de la mélancolie à la manie au plan pathologique, et plus généralement le passage de l'état dépressif à l'état de triomphe du moi, relèverait donc des modalités de la relation entre le moi et son instance idéale (l'idéal du moi) ou bien encore entre le moi et le surmoi, idéal du moi et surmoi diversement confondus par Freud dès lors qu'ils impliquent tous deux la référence aux valeurs parentales et sociales. Il reste que l'on peut s'accorder à distinguer le surmoi et l'idéal du moi au sens où le surmoi, comme l'indique Freud dans *Pour introduire le narcissisme*, figure l'instance critique qui évalue la distance entre le moi et son idéal, cet idéal auquel le moi adresse tout son amour dès lors qu'il a dû abandonner sa toute-puissance narcissique sous la pression à la fois de son propre jugement et de celui des autres [6].

MÉTAPSYCHOLOGIE : LES FACTEURS ÉCONOMIQUES OU ÉNERGÉTIQUES

Rébellion narcissique

Que le moi ait rejoint l'idéal du moi et se soit ainsi concilié l'approbation du surmoi rend bien compte du sentiment de triomphe si manifeste dans la manie, mais n'indique en rien le ou les facteurs déclenchants censés opérer le passage de l'état dépressif à ce nouvel état. Freud évoque à ce propos diverses causes possibles selon qu'elles ressortissent au point de vue économique de la métapsychologie, à savoir aux déplacements des quantités d'énergie disponibles dans l'organisme, et au point de vue dynamique, à savoir aux rapports de force qu'entretiennent entre elles les instances psychiques de la seconde topique. En ce qui concerne le premier point de vue, Freud mentionne l'apparition du sentiment de triomphe dès lors que le sujet se trouve libéré d'une préoccupation constante et vitale pour son organisation générale, en d'autres termes, dès lors que le sujet récupère une quantité d'énergie rendue disponible à la suite d'un brusque désinvestissement (une longue lutte couronnée de succès, un souci chronique subitement résolu, une dissimulation devenue inutile, etc.). Toutes les situations de ce genre s'accompagnent donc d'une exaltation de l'humeur (une « dilatation » dirait H. Ey), d'un débordement de joie souvent désordonné, d'une recrudescence de l'activité qui tranchent sur l'état précédent. « On peut tenter d'exprimer les choses en disant que la

manie n'est rien d'autre qu'un triomphe de ce genre, à la seule différence qu'ici encore reste caché pour le moi ce qu'il a surmonté et ce dont il triomphe », écrit Freud dans *Deuil et mélancolie* [8].

Rébellion morale

Un autre facteur économique se trouve encore isolé à plusieurs reprises par Freud et indique déjà la voie relative à la question du destin de l'objet ; c'est celui d'une rébellion périodique du moi à l'encontre des contraintes trop excessives du surmoi, et ceci sur le modèle passé de l'époque où le moi, installé dans la toute-puissance narcissique, s'en était trouvé délogé sur les impératifs de l'éducation. Dès lors, le moi n'aurait eu de cesse de se révolter périodiquement contre ces nouvelles et fâcheuses dispositions, regrettant amèrement le paradis perdu de la période narcissique. Et Freud repousse encore cette dernière jusqu'au moment de la naissance entendue comme le modèle de l'autosuffisance absolue que le sujet, agi par un principe de moindre économie, cherchera toujours à regagner en évitant à la fois non seulement les contraintes de toutes sortes, mais encore les relations objectales elles-mêmes. « Ainsi avons-nous en naissant, franchi le pas qui mène du narcissisme se suffisant absolument à lui-même à la perception d'un monde extérieur changeant et à la première découverte de l'objet, et à cela est lié le fait que nous ne supportons pas durablement ce nouvel état, que nous l'abolissons (*rückgängig machen*) périodiquement, et que dans le sommeil nous revenons à l'état antérieur d'absence de stimulation et d'évitement de l'objet (*Reizlosigkeit und Objektvermeidung*) » [9].

Aussi bien, le passage de l'état dépressif à l'état de triomphe, loin d'impliquer la seule référence pathologique, participerait naturellement de l'organisation psychique au sens où la trop grande exigence des normes de la civilisation que revendique l'idéal du moi entraînerait le moi à se révolter périodiquement contre une telle sévérité en adressant à la réalité diverses formes de démenti. Ainsi, par exemple, s'il apparaît dans la manie que le sujet dénie le cadre symbolique qui devrait présider à toutes ses entreprises, au sens où ce cadre semble ne plus exister ou ne plus faire partie de son univers, dans l'humour, que Freud considère également comme une figure de triomphe du moi et qui reste sur le versant de la santé, le sujet se refuse à penser que les difficultés de la réalité puissent l'atteindre, et oppose à celles-ci une manière de contournement grâce à un travail psychique supérieur. Dans les deux cas, Freud avance une forme

d'opposition à la réalité, mais alors qu'on invoquerait facilement les mécanismes inconscients du déni (*Verleugnung*) ou de l'évitement (*Vermeidung*) pour caractériser la manie, il utilise le terme *Abweisung* pour caractériser la position de l'humoriste au sens où celui-ci s'affronte intentionnellement à la réalité tout en conservant la santé psychique [11]. Dans les deux cas, les instances concernées restent le moi et le surmoi ; et alors que les deux instances se rejoignent dans la manie, dans l'humour, le surmoi adopte une position paternaliste vis-à-vis du moi, traitant les difficultés auxquelles celui-ci se heurte sur le modèle des peurs infantiles.

Les rébellions périodiques du moi à l'encontre de la trop grande inaccessibilité de son idéal et de la trop grande sévérité du jugement du surmoi seraient donc à l'origine des modifications des rapports entre les deux instances et, par conséquent, à l'origine des oscillations d'humeur. Freud illustre cette explication encore économique en accordant aux fêtes collectives officielles souvent caractérisées par leurs excès, des saturnales des Romains aux carnivals actuels, par exemple, cette fonction que remplit le moi lors de la crise maniaque, à savoir celle de permettre aux individus de se libérer, en un temps déterminé, des trop grandes restrictions pulsionnelles que leur demande le maintien de l'organisation sociale, autrement dit le maintien de la civilisation. Ainsi donc, et pour résumer le point de vue économique de la métapsychologie, le moi se révolterait par trop d'assujettissement au surmoi et parviendrait de ce fait à coïncider avec l'idéal du moi (*zusammenfallen*) de telle manière à ce que s'effacent toutes formes de contrainte quelles qu'elles soient. Mais si l'on veut bien se rappeler le processus mélancolique de l'incorporation de l'objet et du recouvrement du moi par ce dernier, il faut aussi, comme nous l'avons indiqué plus haut, s'interroger sur ce qu'est devenu l'objet au cours de la crise maniaque et voir en quoi le destin de l'objet pourrait lui-même entraîner le passage à l'état de triomphe du moi.

MÉTAPSYCHOLOGIE : LE DESTIN DE L'OBJET PERDU

Modèle du deuil

Si Freud insiste sur l'incorporation (*einverleiben*) de l'objet par le moi dans la mélancolie, et ce, par fixation

à la phase orale ou cannibalique du développement de la libido, c'est dans l'intention de différencier le processus mélancolique du processus de deuil au sens où le premier ne contribuerait qu'à sauvegarder l'objet à l'intérieur de soi, alors que le second relèverait d'un véritable travail psychique qui conduit à l'assomption de la réalité. Rappelons encore que la manie n'offre nullement un mode de résolution de la mélancolie, mais qu'elle témoigne du même complexe pathologique sous des formes symptomatiques apparemment contraires. Ne pourrait-on dès lors comparer certains mécanismes propres au travail de deuil à ce qui, précisément ferait défaut dans la manie et expliquerait par là même l'inscription pathologique de celle-ci ? C'est K. Abraham qui, dans une lettre à Freud de 1922, souligne, contrairement à ce dernier, qu'on observe souvent à la suite d'un deuil un accroissement de libido qui pourrait correspondre à la brusque transformation de la mélancolie en manie [12]. Aussi bien, cet accroissement de libido pourrait-il également correspondre à une certaine quantité d'investissement auparavant attachée à l'objet et rendue à nouveau disponible dès lors que l'objet a libéré le moi de sa pesanteur.

Mais en quoi consiste précisément le travail de deuil, en d'autres termes – et l'on retrouve là cette même question déjà évoquée à propos de la manie –, qu'est devenu l'objet au cours du travail de deuil ? Freud nous met sur la voie lorsqu'il, à la différence de l'opinion courante qui voudrait que le temps remplisse sa fonction d'oubli, il présente le travail de deuil comme un processus de surinvestissement de tout ce qui se rattachait à l'objet, processus qui doit prendre fin en même temps que l'énergie utilisée à cet effet finit par s'épuiser. « Chacun des souvenirs, chacun des espoirs par lesquels la libido était liée à l'objet est mis sur le métier, surinvesti et le détachement de la libido est accompli sur lui » [8]. Il s'agirait alors, à l'opposé d'un processus d'évitement, d'un véritable travail psychique qui consisterait à rendre conscients un grand nombre d'éléments constitutifs de l'objet (images, impressions, souvenirs, etc.) de manière à réinsérer celui-ci au sein d'un contexte de représentations significatives.

Véritable nature de la perte

En effet, la disparition de l'objet, non encore assumée par le sujet, exclut l'objet des investissements habituels et le maintient dans un isolement

dont émane une sorte de brillance, celle-là même qui alimente à la fois les remords et la nostalgie de l'endeuillé. Et c'est encore cette brillance qui fait l'objet du travail de deuil et qui répond sans doute à la question de Freud concernant la nature de ce qu'ont perdu à la fois le mélancolique et l'endeuillé à travers la disparition de l'objet. Si ce dernier produit cet effet de captation au sens où il ne cesse de mobiliser tout l'intérêt de l'endeuillé aux dépens des préoccupations parfois les plus vitales de l'existence, c'est bien que cet effet provient de quelque chose qui, avant la disparition de l'objet, devait se trouver masqué par le contexte des relations sociales habituelles. Et ce halo de brillance, rendu trop manifeste avec la disparition de l'objet, indiquerait alors les marques de jouissance qui ont présidé au choix d'objet dans un processus de croyance imaginaire.

Nous découvrons ici la problématique du manque dans la constitution de la relation intersubjective et, avec celle-ci, le pouvoir de fascination de cet objet « a » que Lacan propose pour signifier le reste (le tout ou rien) de l'opération de séparation d'avec la jouissance originaires. « Nous ne sommes en deuil, écrit Lacan, que de quelqu'un dont nous pouvons dire « j'étais son manque ». Nous sommes en deuil de personnes que nous avons ou bien ou mal traitées et vis-à-vis de qui nous ne savions pas que nous remplissions cette fonction d'être à la place de son manque » [20]. Nous ne poursuivons pas plus l'analyse du processus de deuil ; notons simplement que cette explication de Lacan répond à l'interrogation freudienne relative à la nature de la perte et ne semble pas sans lien avec notre propre interrogation relative au passage de l'état dépressif à l'état de triomphe. Ainsi, sur le versant pathologique, l'euphorie du sujet maniaque rendrait-elle compte d'un état sans manque, d'un état de plénitude absolue dépourvu de toute trace de remords ou de regret au point que l'autre, dans ce qui faisait précisément sa différence et son contexte, pourrait n'avoir quasiment jamais existé. Freud insiste sur cette même abolition de la singularité de l'autre en conclusion d'une conférence de V. Tausk sur la mélancolie, dans une formulation à laquelle les analyses précédentes donnent toute sa portée : « On ne vient pas à bout du deuil, peut-être parce que c'est vraiment un amour inconscient (qui a d'ailleurs déjà été décrit). La manie naît d'une contradiction : « Je n'ai pas aimé du tout ».

La question est de savoir si l'on réussit à réaliser cette contradiction. Cela dépend – et c'est ce qu'il y a de nouveau dans la conférence – de la question de savoir si l'individu réussit à abolir sa conscience. S'il n'y réussit pas et s'il peut continuer à se mesurer à son

être antérieur, il reste mélancolique » [22]. Ce démenti adressé par le sujet maniaque aux sentiments qu'il portait apparemment à l'objet disparu, se rapproche de ce que D. W. Winnicott rapporte à ce qu'il appelle la « défense maniaque » : « Dans la défense maniaque, on utilise une relation avec l'objet extérieur pour tenter de diminuer la tension dans la réalité intérieure, mais il est caractéristique de la défense maniaque que l'individu soit incapable de croire pleinement à une certaine animation qui nie l'état de mort, puisqu'il ne se croit pas capable d'éprouver un amour objectal ; car on ne peut réparer que si l'on a reconnu la destruction » [23].

Déni maniaque

Le passage à l'état maniaque reposerait donc sur un processus d'abolition de la conscience », pour reprendre les termes de Freud, ce qui confirme notre hypothèse évoquée plus haut d'un déni qui ne porterait donc pas sur l'existence même de l'objet, mais sur l'attention et le privilège que le sujet lui avait accordés. Il ne s'agirait pas d'un déni de l'objet en tant que tel, au sens psychanalytique du terme, mais bien d'un déni concernant le seul intérêt porté à son endroit, autrement dit concernant la valeur attachée à sa singularité. Et nous retrouvons là cette figure pathologique de la castration propre au sujet mélancolique que nous avons désignée sous les termes de « déni d'intention » [21] et qui s'appliquerait également au sujet maniaque : tous les objets de la réalité se valent et sont substituables les uns aux autres ; la réalité ne peut offrir qu'une juxtaposition d'objets équivalents et, par conséquent, dépourvus d'intérêt. On notera que le sujet maniaque, tout comme le sujet mélancolique, évolue dans une réalité nivelée, sans relief, au sein de laquelle aucun objet ne possède plus d'importance qu'un autre ; mais à la différence du mélancolique plongé dans une inhibition et un négativisme généralisés, le maniaque semble au contraire débordé par un activisme et une réceptivité excessifs. « C'est le quelque chose, écrit Lacan, par quoi le sujet n'est plus lesté par aucun « a », qui le livre quelquefois sans aucune possibilité de liberté à la métonymie infinie et ludique pure de la chaîne signifiante » [20]. Autrement dit, plus aucun objet et, plus généralement, plus aucune intention ne prévaut sur une autre, en résumé, plus rien n'a de consistance, plus rien n'a de poids ; et les idées comme les projets défilent sans que le malade puisse les fixer bien longtemps. Et l'interrogation revient à nouveau se porter sur le destin de l'objet disparu dès

lors que le sujet en phase mélancolique rend ce dernier responsable de son désintérêt pour le monde, et que le sujet en phase maniaque se comporte comme s'il se défendait de lui avoir jamais accordé la moindre importance, ce qui lui permet de retrouver un intérêt pour tout ou mieux encore de ne retrouver un intérêt pour rien.

Convenons alors que ce processus d'abolition ou de démenti à l'encontre de l'objet disparu susceptible de déclencher la crise maniaque, et ceci à la mesure sans doute du degré d'implication du sujet, ressemblerait plus à un passage à l'acte périodiquement répété qu'à un simple processus d'évitement. Soumis à un régime trop sévère de la part du surmoi, jugé à l'aune d'un idéal du moi inaccessible et recouvert par l'effigie de l'objet, le moi n'aurait plus comme seul recours que de retourner cette force de destruction qui l'assaille contre l'objet lui-même sous la forme d'un meurtre indéfiniment perpétré. Et dans la manie où le sujet reste inconscient des mobiles qui soudain le font agir, parce que ceux-ci renvoient à la même catastrophe originelle sans représentation dont pâtit le sujet mélancolique, il s'agirait bien d'un passage à l'acte intrapsychique que Freud avait déjà signalé à propos du travail de deuil. En effet, Freud insiste dans *Deuil et mélancolie* sur la nécessité dans laquelle se trouve le moi de l'endeuillé de faire mourir une seconde fois l'objet, en d'autres termes de parvenir à prononcer activement sa mort afin d'accepter de rester en vie. Et la fin du travail de deuil relèverait d'une décision apte à faire passer le sujet d'une position passive à une position active sans plus de culpabilité, cependant que l'image de l'objet perdu s'intégrerait au champ des souvenirs et des représentations. « De même que le deuil amène le moi à renoncer à l'objet en déclarant l'objet mort, et de même qu'il offre au moi la prime de rester en vie, de même chacun des combats ambivalents singuliers relâche la fixation de la libido à l'objet en le dévalorisant, en le rabaisant et même pour ainsi dire, en le frappant à mort » [8]. Ainsi, ce qui différencie la fin du travail de deuil et le passage à l'acte maniaque réside dans le fait que ce meurtre psychique renvoie pour celle-là à un lent travail d'assomption de la réalité, et pour celui-ci à un passage à l'acte inconscient, nécessairement destiné à se répéter.

CONCLUSION

Si le passage de l'état mélancolique à l'état maniaque se trouve dès lors éclairé – et l'on insistera

encore avec S. Freud et K. Abraham sur la nécessité de s'appuyer sur la métapsychologie de la mélancolie pour aborder celle de la manie –, il paraît difficile d'en transposer directement l'explication à ce qu'on désigne plus couramment sous les termes d'oscillations d'humeur. Et cependant, on reconnaîtra, chez les sujets qui s'en plaignent, cette même nostalgie fondamentale d'un premier objet imaginaire qui, par son inaccessibilité même, dévalorise et annihile périodiquement toutes les propositions de la réalité. Or, derrière cette réalité qui se déprend subitement de ses attraits ou bien, au contraire, qui s'en revêt immodérément, c'est une autre réalité que cherche désespérément à gagner le sujet, celle d'une jouissance primitive dont il n'a pu appréhender que la trace, et ceci par la faute d'un autre qui a laissé son désir choir à son endroit. Aussi bien, entre la jouissance primitive incomplètement neutralisée et la banalité de la réalité quotidienne, le sujet ne dispose pas d'une image narcissique suffisamment valorisée pour animer le jeu des projections nécessaires à l'investissement d'objet. On pourrait à ce propos évoquer avec M. Klein l'absence ou la défaillance d'un « bon objet » interne dont la fonction aurait été de permettre au sujet d'assouplir sa vision apparemment trop lucide de la réalité au profit d'une interprétation projective plus clémente [15]. Mais sans entrer dans ce mode de théorisation plus descriptif que dynamique, mentionnons encore que M. Klein [16] propose à l'origine de la dépression une identification du moi à des objets internes mourants ou morts, ce qui conforte l'hypothèse de la catastrophe originelle à l'origine de la mélancolie et, avec celle-ci, la croyance forcenée du sujet en ce qui « aurait dû » lui revenir ou en ce qui « aurait dû » être.

La figure du « tout ou rien » caractérise alors le sujet cyclothymique en général au sens où la catastrophe provoquée par la brusque disparition de l'objet sur le versant pathologique, et l'indépassable préjudice narcissique sur le versant clinique, renvoient tous deux à une nostalgie du conditionnel passé – ce qui aurait dû advenir –, et à une impossibilité d'assumer une réalité nécessairement imparfaite, sinon même totalement dénuée d'intérêt. Et cette visée du « tout ou rien » que l'objet « a » de Lacan comprend dans sa définition comme la manifestation d'une jouissance qui « aurait dû » se trouver masquée par l'image narcissique du sujet, montre bien que les oscillations d'humeur, des plus graves aux plus superficielles, relèvent d'une incapacité du sujet à revêtir la réalité du chatoiement narcissique de ses projections imaginaires ; aussi bien, dans l'expulsion ou dans l'opposition à son modèle

idéal, le moi ne peut-il agir que sous l'effet de la révolte du point de vue économique, et du passage à l'acte du point de vue dynamique, indiquant par là son appartenance à cette catégorie spécifique de névroses que Freud a si bien désignées sous le nom de « névroses narcissiques ».

RÉFÉRENCES

1. ABRAHAM K. Esquisse d'une histoire du développement de la libido basée sur la psychanalyse des troubles mentaux (1924). In : K Abraham. Développement de la libido, trad. I. Barande et E. Grin. Paris, Payot, 1977.
2. BINSWANGER L. Sur la fuite des idées (1931-1932), trad. M Dupuis. Grenoble, Jérôme Millon, 2000.
3. BINSWANGER L. Mélancolie et manie (1960), trad. JM Azorin et Y Totoyan. Paris, PUF, 1987.
4. EBTINGER R. Le dialogue Abraham-Freud sur la mélancolie. Confrontations psychiatriques, 1976, 14.
5. EY H. Étude n° 21 : Manie. In : H Ey. Études psychiatriques, T3. Paris, Desclée de Brouwer, 1954.
6. FREUD S. Pour introduire le narcissisme (1914), trad. D. Berger, J. Laplanche. In : S Freud. La vie sexuelle. Paris, PUF, 1969.
7. FREUD S. Conférence 26 : la théorie de la libido et le narcissisme. In : S Freud. Introduction à la psychanalyse, trad. J. Jankélévitch. Paris, Payot, 1965.
8. FREUD S. Deuil et mélancolie (1917), trad. J. Laplanche et J. B. Pontalis. In : S Freud. Métapsychologie. Paris, Gallimard, 1967.
9. FREUD S. Psychologie des foules et analyse du moi (1921), trad. P. Cotet, A. Bourguignon, J. Altounian et al. In : S Freud. Essais de psychanalyse. Paris, Payot, 1981.
10. FREUD S. Névrose et psychose (1924), trad. J. Laplanche. In : S Freud. Névrose, psychose et perversion. Paris, PUF, 1973.
11. FREUD S. L'humour (1927). In : S Freud. Le mot d'esprit et ses rapports avec l'inconscient, trad. M. Bonaparte et M. Nathan. Paris, Gallimard, 1969.
12. FREUD S. Correspondance S. Freud-K. Abraham, 1907-1926. Paris, Gallimard, 1969.
13. GUIRAUD P. E. Kraepelin. Confrontations psychiatriques, 1973, 11.
14. JASPERS K. Psychopathologie Générale (1913), trad. A. Kastler et J. Mendousse, 3^e éd. Paris, Alcan, 1928.
15. JEANNEAU A. La cyclothymie. Paris, Payot, 1980.
16. KLEIN M. Contribution à l'étude de la psychogénèse des états maniaco-dépressifs (1934). In : M Klein. Essais de psychanalyse, trad. M. Derrida. Paris, Payot, 1980.
17. KRAEPELIN E. Leçons cliniques sur la démence précoce et la psychose maniaco-dépressive. Paris, Privat, 1970.
18. LACAN J. Le séminaire, livre V : les formations de l'inconscient (1957-1968). Paris, Le Seuil, 1998.
19. LACAN J. Le séminaire, livre VIII : le transfert (1960-1961). Paris, Le Seuil, 1991.
20. LACAN J. Le séminaire, livre X : l'angoisse (1962-1963) [non publié].

21. LAMBOTTE MC. Le discours mélancolique. De la phénoménologie à la métapsychologie. Paris, Anthropos, 1993.
22. TAUSK V. Contribution à une exposition psychanalytique de la mélancolie, séance du 30 décembre 1914, trad. N. Bakman, Les premiers psychanalystes, Minutes de la société psychanalytique de Vienne, T. IV, 1912-1918. Paris, Gallimard, 1983.
23. WINNICOTT DW. La défense maniaque (1935). *In* : DW Winnicott. De la pédiatrie à la psychanalyse, trad. H. Sauguet. Paris, Payot, 1976.

CRÉATIVITÉ DES PERSONNES BIPOLAIRES

.....

M.-L. Bourgeois

« Le génie est fait d'un pour cent d'inspiration et de quatre-vingt-dix-neuf pour cent de transpiration. »
Thomas Edison

« Le génie est une longue aptitude à la patience. »
Georges-Louis Leclerc, comte de Buffon

Créativité est un mot ambigu. On doit distinguer productivité et créativité originale. De nombreux écrits lui ont été consacrés, en particulier par les psychanalystes, à la suite de D. Winnicott par exemple, pour qui la créativité est une façon de dépasser les expériences négatives du passé. La théorisation de D. Winnicott [21] sur l'objet transitionnel comme précurseur de la créativité est bien connue. La définition du génie reste problématique [5, 8, 9]. Il suppose une rupture inchoative dans l'histoire des communautés humaines et leur conception du monde. Il faut opposer la créativité artistique et le génie scientifique ainsi que l'inventivité dans le domaine des instruments et des techniques nouvelles dont certains dépassent le niveau du concours Lépine pour changer notre vie.

On a beaucoup insisté sur l'inventivité et la créativité des sujets bipolaires et certains ont franchi le pas d'en faire « la maladie des génies ». Depuis l'antiquité grecque, on a rapproché le génie créateur du trouble mental. Le lien entre génie et folie est devenu un lieu commun et une source d'inspiration pour les polygraphes et les folliculaires en mal d'écriture... Juda (1949) (cité *in* [5]), investiguant une série de 294 artistes et scientifiques de très haut niveau, nés dans les pays germanophones entre 1650 et 1900, ne trouvait pas de relation nette entre maladie mentale et très haut niveau intellectuel ; mais montrait

cependant qu'il y avait plus de sujets bipolaires chez les scientifiques et de schizophrènes chez les artistes.

Un travail suédois récent portant sur 300 000 patients hospitalisés pour « trouble mental sévère » [17] a apporté un éclairage nouveau. Tous les citoyens scandinaves étant répertoriés dans des registres, on a pu collecter des données sur 54 042 schizophrènes, 24 644 bipolaires et 217 771 déprimés unipolaires. La profession, systématiquement recensée, fut croisée avec la pathologie. On a défini des « professions créatives », regroupées en professions artistiques, visuelles et non visuelles et des professions scientifiques définies comme « conduisant des recherches et enseignant à l'université » (niveau PhD). Il n'existait pas de différence entre hommes et femmes qui sont donc regroupés ensemble. Les résultats font ressortir :

- pour les patients schizophrènes : pas plus de professions créatives ; moins de professions scientifiques ; augmentation des professions artistiques, essentiellement du type visuel ; en revanche les apparentés de premier degré exercent plus souvent une profession créative dans tous les domaines (pour les enfants, il s'agit de professions artistiques essentiellement visuelles) ;

- pour le groupe des sujets bipolaires : sur-représentation des « professions créatives », essentiellement liées aux occupations artistiques, visuelles et non

visuelles. De même les apparentés de premier degré exercent plus souvent une profession créative en général que les sujets contrôles non atteints et non apparentés à un sujet atteint du trouble ;

– pour le groupe des personnes déprimées unipolaires : aucune différence entre les patients, leurs apparentés et les sujets contrôles.

Dans cette même étude, certaines professions ont été étudiées de manière plus spécifique. Ont été ainsi isolés les experts comptables. Les patients bipolaires et leurs apparentés ne sont pas plus fréquents dans ce groupe professionnel tandis que les schizophrènes et les déprimés unipolaires et leurs apparentés de premier degré occupent significativement moins souvent ce type de profession.

Les métiers artistiques et scientifiques sont intimement liés à la créativité. Ainsi, il semble exister des liens entre créativité et sujets bipolaires ainsi que leurs apparentés et pour les apparentés de patients schizophrènes.

RÊVERIE DIURNE (DAY DREAMING), CRÉATIVITÉ ET TROUBLE BIPOLAIRE DE TYPE II

Un texte classique de Freud (1907) a rapproché le processus créatif chez les écrivains de l'activité fantasmatique et des fantaisies diurnes. Dans la même veine a été publié en 1995 un ouvrage collectif [12] rassemblant des textes de psychanalystes de l'International Psychoanalytic Association.

Selon une approche très différente, H. Akiskal et al. [3] ont publié les résultats du suivi sur 11 ans de 559 patients ayant présenté un état dépressif majeur du type unipolaire. Au bout de 11 ans, 12,5 p. 100 avaient présenté un état maniaque ou hypomaniaque. Il s'agissait donc de *converters* sortant du cadre des dépressions unipolaires et devenant ainsi des bipolaires type I (3,9 p. 100) ou type II (8,6 p. 100). Les caractéristiques qui distinguaient ces patients présentant un trouble bipolaire type II (mais pas pour ceux de type I) étaient la labilité de l'humeur, le niveau d'énergie et d'activité, et la propension aux rêveries diurnes. Cela pourrait être un des éléments de la propension à la création artistique, littéraire ou plastique des personnes du spectre bipolaire.

Kay Jamison [16] a brillamment développé dans un de ses livres cette croyance ancienne associant génie et folie. Elle cite les nombreux auteurs qui ont formulé

cette équation, comme Robert Burton (1621) : « tous les poètes sont fous » et Lord Byron : « *We of the craft are all crazy* ».

LA MALADIE DES GRANDS HOMMES ?

Selon Mortimer Ostow (cité in [4]), dans le livre de la Genèse, on trouverait le premier hypomane de l'histoire : Joseph. Il était le fils favori de son père Jacob qui le reconnaissait comme aspirant à dominer les siens. Il fit l'expérience de hauts et de bas. Insupportable, il fut abandonné dans un puits. Puis il devint en Égypte, le ministre de la maison de Putiphar. Il exerçait sur madame Putiphar un charme irrésistible. Il fut emprisonné dans un donjon. Puis finalement, il devint le vizir de Pharaon. Son intelligence, son charme, son industrie, le placèrent à la tête de l'État. Il fit venir sa famille et les Hébreux en Égypte....

Dès l'Antiquité grecque, on pensait que la mélancolie était la « maladie des grands hommes ». C'est le fameux problème d'Aristote : « Pour quelle raison, tous ceux qui ont été des hommes d'exception, en ce qui regarde la philosophie, la science de l'état, la poésie ou les arts, sont-ils manifestement mélancoliques ? » et de citer : « Héraclès, Lysandre, Ajax, Bellérophon, Empédocle, Platon et Socrate ». Depuis cette époque lointaine, on a multiplié les exemples des hommes célèbres et des génies souffrant de troubles de l'humeur.

Mortimer Ostow fait l'inventaire de la personnalité hypomane dans l'histoire. Pour lui, il ne s'agit pas de pathologie mais au contraire d'un avantage : l'hypomane paraît souvent plus jeune que son âge, il donne aussi l'impression d'une énergie et d'une activité infatigable. Confiant, courageux, il apparaît optimiste, anticipant toujours le succès. Il a besoin d'avoir cette impression d'omnipotence et d'omniscience et il semble vouloir être reconnu par les autres. Ainsi a-t-on pu rendre compte récemment de la géniale hyperactivité de deux grands guerriers et hommes d'État, Napoléon Bonaparte et Winston Churchill.

DANGEREUSES SÉDUCTIONS DE L'HYPOMANIE

Les caractéristiques de l'hypomanie peuvent séduire. Présentées de façon positive, elles paraissent enviables.

Quatre ouvrages récents destinés au grand public ont fait l'éloge et d'apologie de l'hypomanie : *Exubérance* pour Kay Jamison [15] ; *Sur les bords de l'hypomanie : pourquoi l'Amérique est si riche et si puissante ?* [13] ; *American mania, When more is not Enough* pour Peter Whybrow [20] ; et enfin l'ouvrage de Fieve [11]. Ce panégyrique de l'excitation hypomane ou même maniaque est dangereuse, elle présente comme une qualité enviable ce qui est à proprement parler une pathologie mentale.

LA CRÉATIVITÉ BIPOLAIRE : ÉTUDES SYSTÉMATIQUES RÉCENTES

Quelques études systématiques récentes, rigoureuses, scientifiques sont venues confirmer la réalité de cette ancienne intuition. Nancy Andreasen [1, 2] a inauguré ces études systématiques. Elle a étudié le groupe des écrivains, membres du Iowa Writer's Workshop, bien connu aux États-Unis. Sur la base d'entretiens structurés et systématisés et en comparant avec un groupe de sujets contrôles mais n'étant pas écrivains, elle trouve un taux significativement plus élevé de troubles de l'humeur chez ces écrivains. Comparés aux sujets contrôles, elle montre chez eux :

- 3 fois plus de troubles de l'humeur (80 versus 30 p. 100 chez les contrôles) ;
- 4 fois plus de troubles bipolaires (43 versus 10 p. 100) ;
- 3 fois plus d'alcoolisme (30 versus 7 p. 100).

Si on se limite aux troubles bipolaires du type I, on en trouve 13 p. 100 chez les écrivains et aucun cas dans le groupe contrôle ; pour les troubles bipolaires de type II, 30 versus 10 p. 100, et pour la dépression majeure unipolaire, 37 versus 17 p. 100 ; enfin pour le suicide, 7 versus 0 p. 100. Il n'y a aucune schizophrénie dans les deux groupes.

De plus, l'histoire familiale de ces écrivains est très riche en troubles de l'humeur en comparaison au groupe contrôle :

- 18 p. 100 de trouble de l'humeur versus 2 p. 100 ;
- 42 p. 100 de troubles psychiatriques (toutes pathologies confondues) versus 8 p. 100.

En particulier dans la fratrie, on trouve :

- pour les troubles affectifs, 20 versus 3 p. 100 ;
- pour les troubles psychiatriques au sens large, 43 versus 8 p. 100.

Andreasen conclut à une association familiale entre créativité et troubles de l'humeur, ce qui vient confirmer les travaux antérieurs de Kalsen (1970), Mc Neil (1971) et ceux de Richards (1981-1988). Ce dernier auteur a comparé un groupe de patients souffrant de troubles bipolaires et de personnes cyclothymiques à des sujets contrôles. Il a quantifié à l'aide d'une échelle d'évaluation les scores de créativité : ils apparaissent beaucoup plus élevés chez les patients souffrant de pathologie maniaco-dépressive et cyclothymique que chez les contrôles. En outre, ces scores de créativité sont plus élevés chez leurs proches parents que chez les apparentés des sujets indemnes de troubles de l'humeur.

Hagop et Karin Akiskal (*in* [5, 7]) ont confirmé cette prévalence élevée de troubles affectifs chez les artistes et créateurs, ainsi que chez les chanteurs de blues de Memphis (Tennessee).

K. Jamison, professeur de psychiatrie à l'université Johns Hopkins (Baltimore) et souffrant elle-même de maladie bipolaire, a réalisé à Londres, la fameuse *British study*, dont les résultats ont fait l'objet de plusieurs articles et d'un livre grand public : *Touched with fire* [16]. Elle a longuement interviewé et examiné une cinquantaine de célébrités britanniques : écrivains, poètes, dramaturges, biographes (tous ont reçu des prix prestigieux), sculpteurs et peintres (tous membres ou affiliés de la Royal Academy). Il en ressortait que 38 p. 100 avaient été traités pour troubles de l'humeur et que les trois quarts de ceux-là avaient été hospitalisés et avaient reçu du lithium et/ou des ECT.

Les poètes paient le tribut le plus lourd à la dépression (33 p. 100) et à la manie (17 p. 100). Ce sont les seuls à avoir été hospitalisés et avoir reçu des ECT ou du lithium. Ainsi, 50 p. 100 des poètes de cette étude souffrent de troubles affectifs. Les dramaturges ont un chiffre encore plus élevé : 63 p. 100 reçoivent un traitement pour troubles de l'humeur. Pour les arts plastiques et la biographie, les taux sont plus bas : 13 et 20 p. 100, et le traitement consiste essentiellement en médicaments antidépresseurs. Le tiers de ces artistes et écrivains font état d'oscillations sévères de l'humeur (*moodswings*), et un quart d'états d'exaltation (élation durable), spécialement les poètes et les romanciers. Ce sont les biographes qui éprouvent le moins souvent ce phénomène.

Jusqu'à 89 p. 100 de ces créateurs rapportent des expériences et des périodes d'intense créativité : 100 p. 100 des poètes et des romanciers, 88 p. 100 des dramaturges et seulement 20 p. 100 des biographes. La durée de ces épisodes est variable, en

TABLEAU 75-I. – Périodes d'intense créativité chez 47 écrivains et artistes ; vécu subjectif (Kay Jamison, 1989).

Enthousiasme	Expansivité	Intempérance
Énergie	Réduction du besoin de sommeil	Hyper-religiosité
Confiance en soi	Hyperacuité sensorielle	Dépenses d'argent
Accélération des associations mentales	Agitation, impatience	Anxiété
Fluidité des pensées.	Impulsivité	Suspicion, méfiance
Euphorie, élévation de l'humeur	Irritabilité	Tendance aux disputes
Sentiment de bien-être	Hypersexualité	Sociabilité accrue
Rapidité de pensée	Logorrhée	

moyenne 2 semaines (35 p. 100), 1 à 4 semaines (55 p. 100), 1 à 24 heures seulement (20 p. 100) et, pour 25 p. 100, ils durent plus d'un mois. Plus rarement sont signalées des périodes d'enthousiasme, d'énergie, de confiance en soi, de bien-être avec rapidité accrue des processus mentaux, avec hyperéveil et acuité de la conscience, baisse du besoin de sommeil et augmentation de l'activité sexuelle, de la parole et des dépenses d'argent. K. Jamison conclut qu'il s'agit clairement d'épisodes du type hypomaniaque. Le tableau 75-I décrit les éléments marquant de ces périodes d'intense créativité.

CÉLÉBRITÉS BIPOLAIRES

G. Goodwin et K. Jamison [14] ont fait l'inventaire des hommes célèbres ayant souffert d'un trouble bipolaire. Dans cette longue liste, on pourra citer : William Blake, Shelley, Lord Byron, Coleridge, Poe, Honoré de Balzac (« dont l'hypomanie était bien connue avec son hyperactivité, sa prodigalité, son absence de sommeil, sa prodigieuse productivité créatrice »), Hemingway (nombreux suicides dans la famille, y compris le sien), Virginia Woolf (suicidée), Goethe, Pavese (suicidé), Dostoïevski, Tolstoï, Robert Schumann, Gérard de Nerval (suicidé), Hector Berlioz, Hugo Wolf, Samuel Taylor Coleridge, Vincent van Gogh (suicidé), August Strindberg, etc.

Ces mêmes auteurs retiennent « pour les grands politiciens et chefs de guerre » : Napoléon (hyperactivité hypomane et dont récemment J.-M. Rouart [19] a souligné les courtes phases dépressives, et même une tentative de suicide), Cromwell, Alexandre le Grand, Nelson, Abraham Lincoln, Théodore Roosevelt, Winston Churchill, etc.

Nous émettons quelques réserves concernant ce qui est devenu un exercice de style, trouver dans une bipolarité hypothétique l'accompagnement sinon

l'explication de l'hyperactivité et du génie créateur de nombreux grands hommes. Il nous paraît plus raisonnable de s'en tenir aux troubles bipolaires proprement dits (type I et II), quand ils sont avérés par des biographies suffisamment documentées, avec des épisodes clairement attestés d'excitation maniaque, ayant éventuellement conduit à des décisions catastrophiques, à des internements psychiatriques ou à des mesures de protection. Sans doute l'existence chez un hyperactif de talent, de dépression de gravité mélancolique et de tentative grave de suicide augmente-t-elle la probabilité d'un diagnostic de bipolarité. Il importe aussi de retrouver dans les antécédents familiaux une pathologie identique.

Le trouble bipolaire du type II avec ses épisodes dépressifs entrecoupé d'hypomanie est plus difficile à évaluer. La nature pathologique et clairement bipolaire des oscillations de l'humeur est souvent discutable, et souvent discutée...

Par exemple, Winston Churchill, (1874-1965), descendant de John Churchill, premier duc de Marlborough, authentique génie politique qui sauva le monde libre du nazisme et dont les talents étaient multiples (peinture, journalisme, carrière politique et littérature avec le prix Nobel, 1953). Cet orateur inspiré et plein d'humour présentait des hauts et des bas ; il appelait ses périodes dépressives mes *black dogs* (à Sydney, l'association Black Dog se consacre aux patients et aux travaux concernés par les troubles bipolaires). À lire les mémoires de son médecin personnel, Lord Moran, on pourrait le classer dans le groupe des bipolaires type II ou des cyclothymies.

Abraham Lincoln (1809-1865) a fait l'objet de différentes études. Cet avocat, atteint sans doute d'un syndrome de Marfan qui lui conférait son morphotype arachnoïde, souffrait de périodes de désespoir et d'épuisement, alternant avec des périodes de travail acharné et d'efficacité maximum. Pendant l'adolescence, il aurait présenté un épisode de grande excitation logorrhéique. À l'occasion d'un mariage, il lit à

la mariée un grand poème déplacé et inapproprié. À 29 ans, il développe un deuil pathologique à la mort de son premier amour (une mélancolie suicidaire ?) : son entourage lui ôte rasoirs, couteaux, ciseaux. Il se présentait soit comme un introverti retiré, soit comme un homme ambitieux et très énergique. Les revers du début de la guerre de Sécession auraient été liés à l'indécision dépressive de Lincoln...

On décrit aussi comme hypomane chronique Theodore Roosevelt (1858-1919), président des États-Unis (1901-1908), prix Nobel de la Paix 1906, agité, insomniaque, homme de guerre, préfet de police à New York.

Friedrich Nietzsche (1844-1900) était-il bipolaire ? C'est ce qu'affirme Jacques Rogé dans son ouvrage, *Le Syndrome de Nietzsche* [18] ; il montre de façon convaincante que le célèbre philosophe au marteau présentait une triade syndromique associant maladie migraineuse sévère (avec aura visuelle), une myopie grave et douloureuse et un trouble maniaco-dépressif. Il alternait des épisodes de dépression et de véritable manie. Élevé dans un milieu exclusivement féminin, on l'a décrit tôt dans la vie avec la sagesse d'un enfant en deuil. Il présentera plus tard de véritables manies euphoriques avec des accès de création frénétique. Il avait une pensée en éclairs avec des fulgurances poétiques, un style aphoristique. Il voletait d'un sujet à l'autre. Il avait une conception héroïque de l'existence : « si l'on n'a pas une vie heureuse, il faut avoir une vie héroïque ». La description qu'en fait Stefan Zweig confirme cette existence errante, solitaire et tragique, qui se terminera par une « démence », un internement de 1888 à 1900, l'hypothèse syphilitique d'une paralysie générale est mise en doute par Rogé au profit d'une manie chronique avec détérioration démentielle. Dans ses dernières années, il continuait cependant à jouer merveilleusement du piano.

Victor Hugo (1802-1885) en est certainement l'exemple le plus convainquant. Figure de proue du mouvement romantique, le plus grand poète de langue française comme Gide le concédait, en ajoutant perfidement : hélas ! Dramaturge, romancier, homme politique, pair de France, enterré au Panthéon après de funérailles nationales grandioses, dessinateur et aquarelliste, amant vigoureux jusqu'à la fin de sa vie. Son frère et sa fille, la célèbre Adèle H, ont passé leurs jours internés en asile.

On évoquera pour terminer Robert Schumann, le prototype du génie romantique tourmenté. La famille est riche en pathologies mentales. Le père libraire, traducteur et éditeur de Byron et Walter Scott souffrait de troubles mentaux : instable,

anxieux, ambitieux, il ne se remit jamais complètement d'un épisode dépressif. Il présentait, comme plus tard son fils, des épisodes de grande énergie et de productivité (il écrivit sept romans en l'espace d'un an et demi). La mère a présenté elle aussi plusieurs épisodes dépressifs. Schumann était le dernier d'une fratrie de cinq, une sœur mourut par suicide, comme un cousin médecin. Un des fils de Schumann passa 31 ans dans un asile psychiatrique, un autre devint morphinomane.

Schumann était hyperémotif, gentil, idéaliste, généreux. Il aimait le champagne et les cigares, la musique et la poésie, il dépensait sans compter. Son premier accès psychotique à 18 ans lui donna l'impression de perdre la raison et d'être mort. L'année suivante il était en pleine ébullition et tellement « plein de musique » qu'il lui était impossible de l'écrire tant les choses allaient vite. Il finit par épouser Clara Wieck, malgré l'opposition du père, en raison de la prodigalité et des abus d'alcool de Robert. Le mariage eut lieu en 1840 et cette année-là, dans une ambiance d'hypomanie créatrice, il composa 130 lieder.

Le processus créateur chez Schumann est typiquement bipolaire, la composition des œuvres est cyclique avec des périodes d'enthousiasme créateur avec une grande productivité, entrecoupées de périodes dépressives totalement stériles. Les psychiatres britanniques Slater et Mayer (1959) ont établi la courbe des productions musicales de Schumann ; on y voit la sinusoïde des périodes hypomaniaques créatrices et des intervalles de stérilité (Figure 75-1). Le 27 février 1854, en proie aux affres d'un état mixte avec fluctuation très rapide de l'humeur Schumann se jeta dans le Rhin. Il fut repêché et interné dans l'asile d'aliénés d'Endenich où il mourut d'inanition.

CONCLUSION

On doit insister sur la dangereuse équation bipolarité = génie, et l'idée romantique de l'inéluctable destin tragique des grands hommes (« le soleil noir » de la mélancolie et les périodes d'exaltation maniaque). La maladie maniaco-dépressive n'assure pas le génie. Les créateurs modernes témoignent pour la plupart du bienfait d'une prise en charge psychiatrique n'entraçant en rien leur créativité bien au contraire, et leur rendant leur vie plus acceptable.

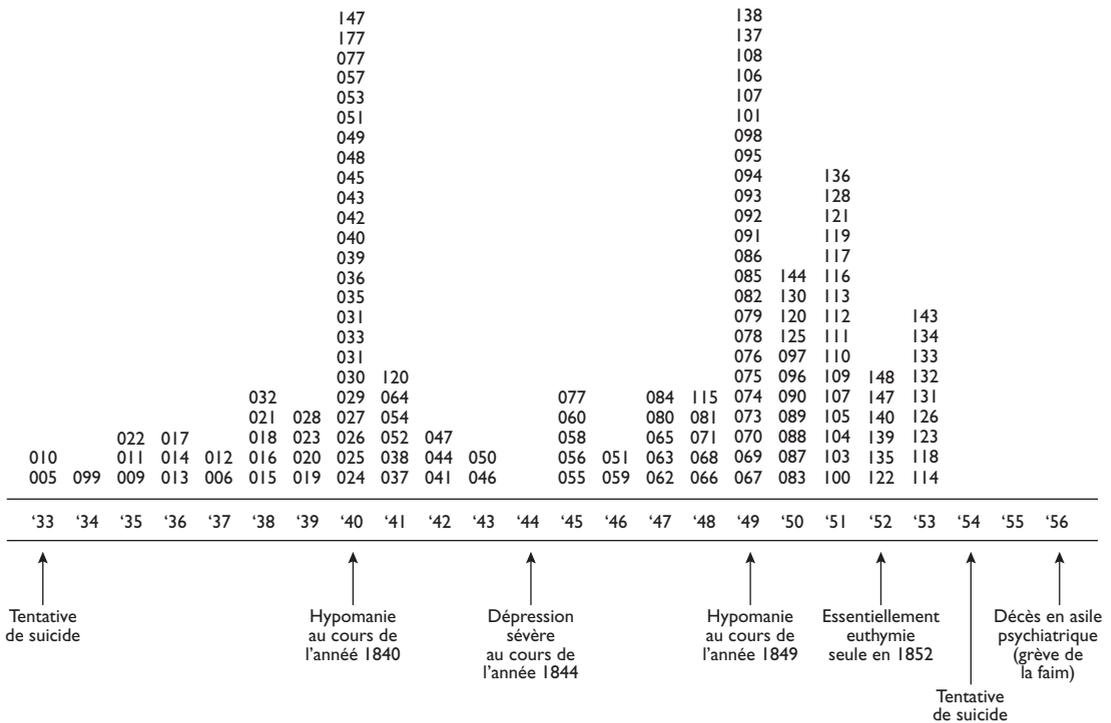


FIGURE 75-1. – Courbe de la production musicale de Schumann.

L'héritage familial du trait bipolaire comporterait certains avantages, pour quelques patients, en particulier lorsqu'ils présentent des formes atténuées de la maladie ou quand celle-ci est bien stabilisée et maîtrisée. Ce sont surtout les proches parents des malades avérés qui bénéficient des traits de personnalité positifs : énergie, vivacité et versatilité des idées, imagination fertile, émotionnalité et intensité, hyperacuité des sens, accélération des processus cognitifs, sentiments d'euphorie, diminution des inhibitions et des barrières sociales.

RÉFÉRENCES

1. Andreasen NC. The creating brain. The neuroscience of genius. New York, Dana Press, 2005.
2. Andreasen NC. Creativity and mental illness : prevalence rates in writers and their first-degree relatives. *Am J Psychiatry*, 1987, 144 : 1288-1292.
3. Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ et al. Switching form unipolar to bipolar II. An 11 year prospective study of clinical and temperament predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry*, 1995, 52 : 114-123.
4. Belmaker RH, Van Praag HM. Mania an evolving concept. New York, Spectrum Publication, Medical & Scientific Books, 1980.
5. Bourgeois ML. Génie, création et psychopathologie : quelques travaux récents. *Confrontations psychiatriques*, 1992, 34 : 245-255.
6. Bourgeois ML. Génie, créativité et troubles de l'humeur. *Nervure*, 1994, VII (numéro spécial).
7. Bourgeois ML. Hommes et destins d'exception. *Synapse (Boots Pharma)*, n° spécial, « personnages d'exception et folie », 1994 : 10-17.
8. Bourgeois ML. Psychopathologie et psychobiogénèse du génie et de la créativité. *Ann Méd Psychol*, 1993, 151 : 408-415.
9. Bourgeois ML, Verdoux H, Peyre. Indices et facteurs prédictifs de bipolarité dans les états dépressifs. *Étude de 219 patients hospitalisés pour dépression. Ann Méd Psychol*, 1996, 154 : 577-588.
10. Bourgeois ML. Manie et dépression. *Comprendre et soigner les troubles bipolaires*. Paris, Odile Jacob, 2007.
11. Fieve R. Comment bien vivre avec des troubles bipolaires, savoir soigner les bas pour tirer profit des hauts. Paris, Flammarion, 2011, 333 pages.
12. Fonagy P, Figueira SA. On Freud's « creative writers and day-dreaming », contemporary Freud. *Turning points & critical issues*. Yales University Press, 1995.

13. Gartner J. *The hypomanic edge*. New York, Simon & Schuster, 2005.
14. Goodwin G, Jamison KR. *Manic depressive illness bipolar disorders and recurrent depression*, 2nd ed. New York, Oxford University Press, 2007, 1 262 pages.
15. Jamison KR. *Exuberance. The passion for life*. New York, Alfred A. Knopf, 2004.
16. Jamison KR. *Touched with fire, manic-depressive illness and the artistic temperament*. New York, Free Press, 1993.
17. Kyaga S, Lichtenstein P, Boman M et al. Creativity and mental disorder : family study of 300,000 people with severe mental disorder. *Br J Psychiatry*, 2011, 199 : 373-379.
18. Rogé J. *Le syndrome de Nietzsche*. Paris, Odile Jacob, 1999.
19. Rouart JM. *Napoléon ou La destinée*. Paris, Gallimard, 2012.
20. Whybrow PC. *American mania. When more is not enough*. New York, Norton, 2005.
21. Winnicott DW. *Les objets transitionnels*. Paris, Payot, 2010.

CONCLUSION

.....

H. Léo

Conclure un tel ouvrage n'est pas un exercice aisé. Les auteurs ont en effet réalisé un véritable « monument » au sujet des troubles bipolaires : vaste panorama, synthèse exhaustive, modernité des concepts et souci pédagogique permanent. Il peut être considéré comme le pendant du Goodwin et Jamison en langue française avec peut-être une modernité plus recherchée et plus exprimée.

Quelques points peuvent être mis en exergue et discutés dans cette conclusion mais le choix est totalement subjectif et chaque chapitre mériterait analyse, réflexion, discussion et exégèse.

La dénomination troubles bipolaires a tendance à supplanter celle de la classique psychose maniaco-dépressive qui désignait la maladie caractérisée alors que les troubles bipolaires concernent toutes les formes, voire les plus atténuées, les plus atypiques : c'est tout le spectre du trouble bipolaire.

La folie maniaco-dépressive fut individualisée par Kraepelin à la fin du XIX^e siècle, à côté de la démence précoce et des psychoses d'involution. Hippocrate avait déjà rapporté la transformation de la mélancolie en folie. Arétée de Cappadoce avait constaté qu'après l'épisode maniaque les malades « devenaient languissants, tristes, taciturnes ».

Les dénominations de la maladie furent nombreuses : folie circulaire, folie à double forme, psychose périodique, psychose intermittente que les aliénistes opposaient à la forme rémittente sans intervalle libre de pronostic plus sévère.

La découverte des vertus thérapeutiques de l'électroconvulsivothérapie va changer le pronostic de la psychose maniaco-dépressive. Les thérapeutes observent l'efficacité de la méthode tant sur les épisodes dépressifs que sur les excitations mais aussi les rechutes rapides après l'arrêt du traitement les incitant à prolonger la cure dans un but de prévention de ces rechutes en espaçant progressivement les séances.

Les aliénistes, avant la découverte du lithium, prescrivaient souvent une séance mensuelle sur une ou plusieurs années et se rendirent vite compte que, malgré la qualité et la durée de la rémission, les rechutes survenaient quelques semaines ou mois après l'arrêt du traitement : la vitalité du processus pathologique n'est jamais endiguée par le traitement qui apparaît purement suspensif, comme le sera plus tard l'effet des thymorégulateurs.

Les auteurs perçoivent et démontrent que l'intervalle des accès n'est pas « la normalité ». Certains troubles persistent et il est classique de mentionner la réactivité émotionnelle excessive et les troubles cognitifs.

Les troubles cognitifs posent le problème de leur étiologie : sont-ils liés aux conséquences délétères cérébrales des accès pathologiques ou de leurs traitements, ou sont-ils la conséquence du processus pathologique qui s'exprime d'une part par les troubles de l'humeur et d'autre part par des troubles intellectuels ? La question ne semble pas résolue.

Les remous émotionnels résiduels posent également la question de leur interprétation : ils peuvent représenter un accès à minima ou être intégrés dans le cadre des symptômes résiduels mais ils interrogent aussi sur les conséquences psychologiques du vécu des accès. Il n'est pas anodin d'avoir éprouvé la culpabilité, le pessimisme ravageur, l'autodépréciation qui font le lit des tentatives de suicide. Il est encore plus difficile d'assumer les incongruités, les indécentes, les vulgarités, voire les propos obscènes vécus dans l'épisode maniaque. L'hypersensibilité émotionnelle peut alors être interprétée comme un trouble réactionnel à la maladie et non comme un trouble faisant partie de la maladie. Jean Delay avait bien explicité cette dualité.

Les études modernes tentent à mieux cerner, circonscrire, comprendre les données épidémiologiques, les altérations neuroanatomiques, neurophysiologiques

et neurobiologiques grâce notamment aux données de l'imagerie et les perturbations cognitives et immuno-inflammatoires, la participation génétique et tous les facteurs neurodéveloppementaux qui peuvent être suspectés ou repérés dans la genèse du trouble bipolaire.

Les thérapeutiques médicamenteuses se sont récemment enrichis des antipsychotiques atypiques dont certains représentants semblent posséder d'authentiques aptitudes thymorégulatrices.

Il est parfois utile d'associer plusieurs molécules thymorégulatrices : il faut savoir bousculer le dogme de la monothérapie devant certaines formes résistantes. Il peut être nécessaire d'associer le lithium, un anticonvulsivant et un antipsychotique atypique chez un même malade.

Mais surtout les nouvelles prises en charge dites psychosociales viennent compléter, parfaire les résultats des chimiothérapies : remédiation cognitive, thérapie cognitivo-comportementale, thérapie

interpersonnelle et d'aménagement des rythmes sociaux et particulièrement la psychoéducation et les liens avec l'entourage qui viennent renforcer l'observance thérapeutique participant à l'amélioration, sinon à la guérison.

Il convient de rationaliser les prescriptions en regard des caractérisations les plus rigoureuses du trouble et de développer des stratégies préventives où aucune modalité n'est à exclure, notamment chez les sujets à haut risque.

Il convient d'exprimer notre chaleureuse gratitude à Marc Bourgeois, Christian Gay, Chantal Henry, et Marc Masson pour cette téméraire entreprise qui sera indiscutablement un succès, permettant de mieux appréhender le trouble bipolaire et par là même de mieux le prendre en charge. La mission clinique se double toujours d'une mission thérapeutique et les auteurs de ce splendide ouvrage en apportent la preuve la plus éclatante.

DÉCLARATION DE CONFLITS D'INTÉRÊT

.....

AGOUB Mohamed, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
ANDRÉ Christophe, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
ASTRUC Bernard, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
AUBIN Valérie, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
AUBRY Jean-Michel, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
AZORIN Jean-Michel, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
BARDE Michaël, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
BELLIVIER Frank, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
BELZEAUX Raoul, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
BÉNÉZECH Michel, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
BERTSCHY Gilles, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
BLANDIN Élise, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
BOTTAI Thierry, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
BOUDEBESSE Carole, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
BOURGEOIS Marc-Louis, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
BOUVARD Manuel, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
BRUNELLE Julie, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
CARVALHO Julien de, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
CHEVRIER François, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
CHOUCHA Walid, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
CLÉRY-MELIN Philippe, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
Cochet Barbara, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
COHEN David, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
CONSOLI Angèle, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
COURTET Philippe, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
CROCQ Marc-Antoine, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
CUCHE Henry, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
DABAN-HUARD Claire, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
DALLAY Dominique, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
DAVELUY Amélie, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
DEL CUL Antoine, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
DELAVEST Marine, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
DENARD Sophie, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
DESAGE Alain, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
DOUKHAN Raphaël, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
DRANCOURT Noémie, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
DUPONT Sophie, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
ETAÏN Bruno, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
FOSSATI Philippe, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
FRANC Nathalie, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
FREXINOS Michel, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.

- GAILLARD Raphaël, déclare des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activités de conseil, conférences, colloques) auprès des laboratoires AB Sciences, AstraZeneca, Bristol-Myers-Squibb, Pierre Fabre, Janssen, Lilly, Lundbeck, Otsuka, Roche, Sanofi, Servier et Takeda.
- GARD Sébastien, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- GAY Christian, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- GAY Olivier, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- GEOFFROY Pierre Alexis, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- GÉRARD Alain, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- GERVAIS Anna, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- GIACHETTI Raphaël, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- GINDRE Claire, déclare des interventions et des invitations à des congrès par les laboratoires AstraZeneca, Lilly, Lundbeck et Servier.
- GOODWIN Guy M., déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- GORWOOD Philip, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- GOUEMAND Michel, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- GOURION David, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- GUELFY Julien-Daniel, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- GUILLAUME Sébastien, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- HAMDANI Nora, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- HENRY Chantal, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- HOUENOU Josselin, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- JAMAIN Stéphane, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- JONAS Carol, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- JOST Florence, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- KREBS Marie-Odile, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- LAMBOTTE Marie-Claude, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- LE BIHAN Patrick, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- LEBOYER Marion, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- LEDUC Alexandra, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- LÉPINE Jean-Pierre, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- LIMOSIN Frédéric, déclare des interventions ponctuelles comme expert (participation à des conseils scientifiques, interventions comme orateur lors de symposiums satellites) auprès des laboratoires, AstraZeneca, Bristol-Myers-Squibb, Euthérapie, Janssen, Lundbeck, Otsuka et Roche.
- LIPSON-GLICK Rachel, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- LORCA Pierre-Michel, déclare des interventions ponctuelles auprès des laboratoires AstraZeneca, Bristol-Myers-Squibb, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck et Otsuka.
- LOFTUS Joséphine, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- LÔO Henri, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- MALHI Gin, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- MALLET Luc, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- MANETTI Aude, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- MASSON Marc, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- MAURAS Thomas, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- M'BAILARA Katia, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- MILHIET Vanessa, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- MIRABEL-SARRON Christine, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- MOUSSAOUI Driss, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- OLIÉ Émilie, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- POCHARD Frédéric, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- PROVENCHER Martin D., déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- PULL Charles, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.
- PURPER-OUAKIL Diane, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.

RADAT Françoise, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.

RAFFAITIN Frédéric, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.

RAUST Aurélie, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.

REBOLA Muriel, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.

SAMALIN Ludovic, déclare des interventions ponctuelles auprès des laboratoires AstraZeneca, Bristol-Myers-Squibb, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck et Otsuka.

SARRAZIN Samuel, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.

SCETBON Rudy, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.

SCHÜRHOFF Franck, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.

SCHUSTER Jean-Pierre, déclare des interventions comme orateur lors de symposiums satellites auprès des laboratoires Bristol-Myers-Squibb.

SCOTT Jan, Professor, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.

SENON Jean-Louis, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.

SLAMA Frédéric, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.

SPORTICHE Sarah, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.

SUTTER-DALLAY Anne-Laure, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.

SWARTZ Holly A., déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.

SWENDSEN Joël, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.

TAMOUZA Ryad, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.

THOMAS Pierre, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.

THOUMY Anne-Laure, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.

TORRENT Carla, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.

TOURNIER Marie, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.

VERDOUX Hélène, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.

VOYER Mélanie, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.

WEIBEL Sébastien, déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.

INDEX DES NOMS

.....

A

Akiskal (H.), 11
Angst (J.), 10, 26, 174
Arétée de Cappadoce, 3

B

Baillarger (J.), 5, 10, 167, 199, 206
Bauer (M.S.), 379
Berrios (G.), 10
Biederman (J.), 107
Bowden (C.), 379

C

Cade (J.), 33
Calabrese (J.), 379
Charcot (J.), 299
Clayton (P.), 10
Colom (F.), 194

E

Ellicott (A.), 182
Esquirol (J.-É.D.), 4, 24
Ey (H.), 22, 33, 56

F

Falret (J.-P.), 5, 10, 24, 199
Fieve (R.R.), 64

G

Geller (B.), 107
Ghaemi (S.), 197, 379, 379
Goodwin (F.), 14, 280

Goodwin (G.), 379
Griesinger (W.), 4, 24

H

Henry (Ch.), 201

J

Jamison (K.), 14, 280, 379

K

Kahlbaum (K.L.), 24, 148
Kehrer (F.), 26
Kleist (K.), 7, 10, 26
Kraepelin (E.), 3, 10, 35
Kretschmer (E.), 26
Kupfer (D.), 268

L

Lambert (P.), 452
Leboyer (M.), 268
Leibluft (E.), 109
Leonhard (K.), 7, 10, 26

M

Martinez-Aran (A.), 353
Mitchner (L.), 379

P

Perris (C.), 10, 26
Post (R.), 183, 452

R

Rappaport (D.), 379
Ritti (A.), 10

V

Vieta (E.), 194

S

Sach (G.), 379
Schneider (K.), 7, 26

W

Wernicke (C.), 10
Winokur (G.), 10, 26

INDEX

.....

A

- Abus
 - émotionnel, 336
 - physique, 336
- Accident vasculaire cérébral, 301, 440
- Acide valproïque
 - efficacité, 397
 - sujet âgé, 158
- Addictions, 196, 207, 271, 484
 - aspects thérapeutiques, 274
 - étiologie, 272
 - retentissement de la co-morbidité, 273
- Adolescence (trouble bipolaire à l'), 114
 - clinique, 116
 - données historiques, 114
 - épidémiologie, 115
 - évolution, 121
 - traitement, 117
 - prophylactique, 118
 - tolérance, 120
- Agitation
 - approche non médicamenteuse, 425
 - évaluation clinique, 425
 - traitement, 425
- Agonistes dopaminergiques, 412
- Agrégation familiale, 27
- Agression sexuelle, 234
- Agressivité, 90
- AIM (questionnaire), 357
- Alcool, 231, 271
 - virages de l'humeur, 190
- Allaitement, 417
 - antipsychotiques, 129
- Alliance thérapeutique, 545
- ALS (questionnaire), 357
- Alzheimer (maladie d'), 440
- Amaigrissement, 276
- Ambulatoire (traitement), 423
- Amygdale, 179, 366
- Anatomie cérébrale, 365
- Anomalies
 - cognitives précoces, 321
 - morphologiques, 320
- Anorexie mentale, 276
- Antagonistes glutamatergiques, 413
- Antécédents familiaux, 484
- Anticonvulsivants, 452
 - cycles rapides, 210
 - emploi des génériques, 461
 - historique, 452
 - mécanismes d'action, 452
 - risque suicidaire, 217
 - sujet âgé, 158, 473
- Antidépresseurs
 - grossesse, 132
 - risque suicidaire, 217
 - sujet âgé, 159
 - virages de l'humeur, 188
- Antipsychotiques, 380, 411
 - de deuxième génération (atypiques), 380, 464
 - allaitement, 129
 - cycles rapides, 210
 - dépression bipolaire, 466
 - diabète gestationnel, 129
 - effets indésirables, 468
 - efficacité, 398
 - grossesse, 128
 - manie, 394
 - – aiguë, 464
 - sujet âgé, 159, 473
 - traitement de maintenance, 467
 - de première génération (neuroleptiques)
 - allaitement, 129
 - efficacité, 399
 - grossesse, 128
- Anxiété, 263
 - généralisée (trouble), 266
- Anxieux (trouble), 196, 263
 - approche thérapeutique, 267
 - hypothèses étiopathogéniques, 266
 - sub-syndromique, 267
- Apaisement verbal, 425
- Apnées du sommeil, 208, 291
- Apolipoprotéine E₄, 165
- Aripiprazole, 468
- Association (études d'), 313
- Attention, 348

Auto-immunité, 327
 Automédication, 273
 ATPase Na⁺-K⁺, 437

B

BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), 165, 318, 351, 438, 440
 Bech et Rafaelsen (échelle de), 245
 Beck (inventaire de dépression d'A.), 423, 424, 244
 Benzodiazépines
 catatonie, 151
 efficacité, 399
 grossesse, 131
 Biologie moléculaire, 27, 28
 Biomarqueurs, 365, 371, 485
 Bipolaire (trouble)
 anomalies immuno-inflammatoire, 325
 à cycles rapides *voir* Cycles rapides
 à début précoce, 165
 – biomarqueurs, 165
 – évolution, 166
 – imagerie anatomique et fonctionnelle, 166
 – prise en charge, 166
 – pronostic, 166
 – rythmes circadiens, 165
 formes
 – ultradiennes, 205
 – ultrarapides, 205
 induit par les traitements de l'épilepsie, 298
 interictal, 298
 NOS, prévalence, 251
 secondaire, 301
 traitement
 – adjuvant, 411
 – de maintenance, 410
 type I, 10
 – prévalence, 251
 – traitement de maintenance, 408
 type II, 10, 52
 – antécédents familiaux, 56
 – co-morbidité, 53
 – critères diagnostiques, 52, 55
 – début, 56
 – diagnostic différentiel, 54
 – épidémiologie, 52
 – évolution, 53
 – post-partum, 56
 – prévalence, 251
 – questionnaires de dépistage, 57
 – récurrence, 56
 – réponse aux antidépresseurs, 57
 – tempérament, 56
 – trait, 56
 type III, 11

Bipolarité
 facteurs prédictifs de, 179
 indice de, 13, 56, 197
 Boulimie, 276
 British Association for Psychopharmacology (BAP), 389, 395
 Bromocriptine, 129

C

C-SSR (*Columbia-suicide severity rating scale*), 424
 Cadet Rousselle (syndrome de), 61
 Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment (CANMAT), 389, 395, 403, 435
 Canaux
 calciques, 452
 sodiques, 452
 Cannabis, 272
 Caractère, 281
 Carbamazépine, 379, 455, 473
 effets indésirables, 456
 efficacité, 398
 grossesse, 130
 manie, 394
 sujet âgé, 159
 syndromes polymalformatifs, 130
 CARS-M (*clinician-administered rating scale*), 246
 Catalepsie, 148
 Catatonie, 148
 épidémiologie, 148
 évaluation, 149
 historique, 148
 traitement, 151
 Catéchol-O-méthyl transférase (COMT), 165, 339
 CATTM (centre d'accueil thérapeutique à temps module), 557
 Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT), 128
 Centres experts, 551
 bilan, 552
 soins innovants, 552
 Cermes-3 (enquête), 543
 Chlorpromazine, 394
 Chromosomes (anomalies), 318
 Chronobiologie, 341
 CIM-9, 17, 20
 CIM-10, 13, 17, 21, 77
 CIM-11, 17, 22
 Classification de l'Inserm, 22
 Clonazépam, 458
 Cocaïne, 272
 virages de l'humeur, 190
 Compléments nutritionnels, 412
 Co-morbidités, 254, 351, 484
 médicales, 329

- Conduite suicidaire, 82, 214
 polarité prédominante, 196
- Conduites (troubles des), 90
 alimentaires, 276
 – prévalence, 276
 – prise en charge, 278
- Connectivité
 cérébrale, 369
 – anatomique, 369
 – fonctionnelle, 371
 fonctionnelle, 365
- Conscience
 du bruit de fond permanent de la pensée (prise de), 538
 de l'emballlement des émotions positives (prise de), 539
 d'un flux de pensées associatives, 538
 du trouble, 37
- Continuum, 25, 69
Copy number variations, 314
- CORE de Parker (index), 244
- Cortex
 cingulaire, 366
 préfrontal, 366
- Cortisol, 343
- Coûts
 directs, 257
 indirects, 258
- CPT (*continuous performance test*), 348
- Créativité, 595
- Criminalité, 231
- Crise
 situation de, 421
 suicidaire (état de), 423
- Croyances culturelles, 143
- CTEP-BD (cohorte), 190
- CTQ (*childhood trauma questionnaire*), 336
- Cubes de Corsi, 349
- Curatelle, 223
- CVLT (*California verbal learning test*), 349
- Cycles rapides, 205
 âge de début, 206
 données historiques, 206
 évaluation diagnostique, 209
 évolution, 207
 facteurs
 – étiopathogéniques, 207
 – de risque, 207
 génétique, 208
 prévalence, 206, 253
 prise en charge, 209
 pronostic, 207
 traitement
 – de maintenance, 410
 – prophylactique, 210
 – stabilisateur, 209
- Cyclicité, 14
 fréquence des cycles, 484
- Cyclothymie/trouble cyclothymique, 66, 205
 critères diagnostiques, 76
 épidémiologie, 67
 tempéraments affectifs, 68
- Cytokines, 325, 437

D

- DBT (*dialectical behavior therapy*), 536
- DCLK1 (protéine), 319
- Début (âge de), 165, 254, 484
 précoce, 165
- Déclenchement gravidopuerpéral (troubles à), 127
- Déclin cognitif, 353
- Déficit
 de l'attention avec ou sans hyperactivité (trouble), 88, 108
 – co-morbidité, 88
 – complications, 91
 – diagnostic différentiel, 89
 – épidémiologie, 88
 – évaluation, 90
 – évolution, 91
 – neuropsychologie, 90
 – psychostimulant, 92
 – psychothérapie, 92
 – traitement pharmacologique, 92
 cognitif global, 413
- Démence (évolution vers la), 352
Demencia praecox, 5
- Dépendance aux substances, 207, 231
- Dépression 347
 agitée, 44
 bipolaire, 44, 56, 83
 – prise en charge médicamenteuse, 402
 – résistante, 405
 chronique, 83
 double, 83
 irritable, 44
 mixte, 43, 45
 – clinique, 45
 – diagnostic différentiel, 47
 – évolution, 47
 – formes cliniques, 46
 périodique, 432
 prodromes, 422
 récurrente, 81
 – facteurs de risque, 81
 – facteurs de vulnérabilité, 81
 unipolaire, 83
 urgences, 422
 violences, 237

Dérégulation émotionnelle (modèle), 368
 Dermatoglyphes, 320
 Diabète, 291
 Diagnostic
 critères, 34
 retard au, 170
 Diathèse urique, 432
 Dichotomie
 bipolaire-schizophrénie, 25
 unipolaire-bipolaire, 10
 Dimensionnelle (approche), 28, 44
 Dipropylacétamide, 454
 DISCI (protéine), 319
Disruptive mood dysregulation disorder, 109
 Divalproate, 379, 454, 455, 473
 effets indésirables, 455
 précautions d'emploi, 455
 Douleur, 304
 Droits des patients, 228
 DSM-III, 10, 13, 17
 DSM-III-R, 13, 18
 DSM-IV, 10, 17, 18
 DSM-IV-TR, 17, 19
 DSM-5, 17, 29, 79
 Dysfonctionnement
 interpersonnel, 518, 522, 523
 sexuel, 416
 Dysthymie, 79
 Dysthyroïdie, 208, 289, 292

E

Échelle
 de Bech et Rafaelson, 245
 FAST, 199
 IDS d'A.J. Rush Jr, 244
 de manie, 38
 de Montgomery et Asberg, 244
 de Young, 245
 Ecstasy, 190
 Éducation thérapeutique, *voir* Psychoéducation
 Élagage synaptique et de myélinisation, 317
 Élation amoureuse, 61
 Électroconvulsivothérapie, 411, 477
 catatonie, 151
 cycles rapides, 479
 dépression bipolaire, 475
 efficacité, 399
 état
 – maniaque, 476
 – mixte, 479
 grossesse, 132
 manie, 394
 sujet âgé, 474
 virages de l'humeur, 190
 Émotions, 356
 modélisation du traitement des, 368
 Enfant (trouble bipolaire chez l'), 107
 affectif, 336
 aspects cliniques, 107
 diagnostic différentiel, 108
 épidémiologie, 108
 évolution
 110
 neurobiologie, 110
 traitement
 – pharmacologique, 111
 – psychosocial, 110
 traumatisme, 542
 Entourage, 569
 du patient, 421
 voir aussi Famille
 Environnement
 facteur de risque, 336
 réactivité émotionnelle, 361
 vulnérabilité, 542
 Épidémiologie, 26, 44, 144, 251
 Épilepsie, 297
 Épisode(s)
 déclenchement des, 183
 dépressif, 78, 359
 – majeur, 76
 index, 195, 206, 484
 maniaque, 358
 – *voir* aussi Manie
 mixte, 358, 358
 – *voir* aussi État mixte
 ESEMeD (étude), 382
 Eslicarbazépine, 458
 État
 limite, 282
 maniaque
 – associations thérapeutiques, 394
 – prise en charge médicamenteuse, 393
 – urgences, 421
 – *voir* aussi Manie
 mixte, 36, 43, 347
 – prise en charge médicamenteuse, 393
 – urgences, 421
Euphoria sclerotica, 299
 Euthymie, 347, 357
 Évaluation neurocognitive, 348
 Événement de vie, 40, 181, 360
Evidence-based medicine, 387
 Évolution, 40, 181
 pendant la grossesse, 127
 mortelle, 41
 risque suicidaire, 215

F

Facteurs de risque environnementaux, 336
 Famille, 541
 apparentés à très haut risque, 487
 mesures psychoéducatives, 498
 refus de soins, 429
 thérapie centrée sur la, 546, 547
Family-focused therapy, 546
 FAST (échelle), 199
 Filicide, 234
 Fluoxétine, 466
 Folie
 circulaire, 5
 goutteuse, 432
 maniaco-dépressive, 5
 Fonctionnement
 intellectuel, 348
 psychosocial, 530
 Fonctions exécutives, 350
 FondaMental (programme), 496, 552
 Fuite des idées, 575

G

GABA, 452
 Gabapentine, 131, 459
 Gène(s)
 BDNF, 312
 BDRI, 318
 BMAL1, 342
 BMAL1, 439
 CACNA1C, 313
 candidats, 28, 165, 311
 circadiens, 341, 344
 CLOCK, 342, 344, 439
 COMT, 28, 312
 DISCI, 312
 ERNTL1, 344
 G72 (DAOA), 28
 NRG-1, 28
 PER3, 344
 REVERB α , 344
 SLC6A4, 312
 SNAP25, 312
 TIMELESS, 344
 Génétique, 318
 imagerie, 373
 réactivité émotionnelle, 361
 Génome, 312
 Geste suicidaire, 225
 Glande pinéale, 341
 Glucocorticoïdes, 189
 Glutamate, 452

Goitre, 444
 Granulopoïèse, 437
 Grossesse, 126, 417
 antidépresseurs, 132
 antipsychotiques, 128
 benzodiazépines, 131
 carbamazépine, 130
 électroconvulsivothérapie, 132
 gabapentine, 131
 lamotrigine, 131
 lithium, 129
 thymorégulateurs, 129
 topiramate, 131
 urgences, 427
 valproate, 131
 GWAS (*genome-wide association studies*), 313
 Gyrus frontal moyen droit, 367

H

Halopéridol, 394
 Hamilton (échelle de dépression d'), 243, 423
 Handicap fonctionnel, 200
 Haute Autorité de santé, 388
 Hépatite C, 136
 Héroïne, 272
 HERV-W (famille), 330
 Hétéro-agressivité, 225
 Historique, 3
 HLA (système), 325
 Homicide, 225, 234
 suivi de suicide, 234
 Horloge interne, 341, 438
 Hormones thyroïdiennes, 412
 Hospitalisation de jour, 555
 Humeur
 dysrégulation sévère de l', 109
 virages de l', 187
 – dépression-manie, 187
 – épidémiologie, 187
 – facteurs de risque, 187
 – manie-dépression, 188
 – non pharmaco-induits, 190
 – pharmaco-induits, 188
 Hyperparathyroïdie, 444
 Hyperphagie, 276
 Hyperréactivité émotionnelle, 45
 Hypersensorialité, 45
 Hyperthyroïdie, 292, 293, 444
Hypomania checklist (HCL-32), 57, 61
 Hypomanie, 59
 clinique, 59
 formes cliniques, 60
 mixte, 49
 Hypothyroïdie, 292, 444

I

IDS d'A.J. Rush Jr (échelle), 244
 Image du corps, 276
 Imagerie cérébrale, 166, 365, 485
 Immuno-inflammatoire (hypothèse), 325
 Immunogénétique, 328
 Impact médico-économique, 257
 Impulsivité, 216
 Indice
 – de bipolarité, 13, 56, 197
 – de masse corporelle, 276
 Indoléamine-2,3-dioxygénase, 140
 Infections
 herpétiques, 437
 virales, 437
 Infractions sexuelles, 231
 Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, 268
 Inserm (classification de l'), 22
Insight, 37, 54, 352
 Instabilité affective, 338
 Insuffisance
 hépatique, 417
 rénale, 417, 443
 thyroïdienne, 415
 Insula, 366
 Interaction gènes-environnement, 339
 Interféron, 136, 137
 virages de l'humeur, 189
 Interleukines, 325
 International Society for Bipolar Disorders (ISBD), 395, 403, 435
 Intoxication aiguë, 427
 Inventaire de dépression d'A. Beck, 244
 IPSRT (*interpersonal social rhythms therapy*), 498, 512, 527
 IRM
 fonctionnelle, 365, 366
 par tenseur de diffusion, 365, 369
 Irritabilité, 90
 chronique chez l'enfant, 109
 Isoniazide, 189

J

Juge des libertés et de la détention, 226
 Jumeaux (études de), 27

K

Kétamine, 189
Kindling, 183

L

Lamotrigine, 456, 473
 effets indésirables, 457
 grossesse, 131
 précautions d'emploi, 457
 sujet âgé, 159
 virages de l'humeur, 189
 Larazépam, 458
 Législation, 223
 Liaison (analyse de), 312
Life-chart (diagramme), 559
 Lithiémie, 434
 Lithiomètre, 436
 Lithium, 351, 379, 432
 actualité neuroscientifique, 436
 allaitement, 130, 441
 arrêt, 447
 bilan préthérapeutique, 442
 contre-indications, 441
 cycles rapides, 210
 dépression bipolaire, 435
 durée du traitement, 447
 effets indésirables, 442
 efficacité, 397
 évolution des prescriptions, 434
 génétique, 438
 grossesse, 129, 441
 historique, 432
 imagerie cérébrale, 439
 immunité, 437
 indications, 434
 initiation du traitement, 442
 interactions médicamenteuses, 442, 445
 intoxication, 447
 manie, 394, 433, 435
 neuroprotection, 440
 prescription, 441
 prévention du suicide, 436
 propriétés anti-infectieuses, 437
 réponse au, 41, 441
 sujet âgé, 157, 472
 surveillance du traitement, 442
 traitement de maintenance, 435
 trouble schizo-affectif, 435
 Loi
 du 27 juin 1990, 226
 du 5 juillet 2011, 226

M

MADRS (*Montgomery-Asberg depression rating scale*), 423
 Maintenance (traitement de), 407
 Maladie maniaco-dépressive, 6

Manie, 33, 347, 586
 avec catatonie, 150
 – traitement, 151
 dysphorique, 36, 43
 échelles de, 38
 de l'enfant, 107
 mixte, 47
 – clinique, 48
 – diagnostic différentiel, 49
 – évolution, 49
 – forme(s)
 – – sub-syndromique, 48
 – – cliniques, 48
 outils psychométriques, 245
 psychotique, 37
 stades, 36
 unipolaire, 37
 vasculaire, 156
 violences, 236
voir aussi Épisode maniaque
 MATHyS (échelle), 190, 267, 358
 MBSR (*mindfulness based stress therapy*), 496, 536
 MBTC (*mindfulness based cognitive therapy*), 496, 508, 536, 537
 MDQ (questionnaire de trouble de l'humeur d'Hirschfeld), 247
 Mécanismes immunitaires, 140
 Médiation de pleine conscience, 534
 Médicolégaux (aspects), 41
 Mélancolie, 3, 148, 573, 586
 d'involution, 6
 Mélatonine, 341
 Mémoire
 épisodique, 349
 de travail, 349
 Mesure d'accompagnement social personnalisée, 223
 Métapsychologie, 590
 N-Méthyl-D-aspartate, 141
 Méthylphénidate, 92
 Migraine, 296
 Migration cellulaire, 317
Mindfulness, 496, 508, 534
 Montgomery et Asberg (échelle de), 244
Mood disorders questionnaire (MDQ), 57, 61
 Morbidité, 254
 Morphologie cérébrale (anomalies de la), 321
 Mutisme, 148
 akinétique, 149

N

NART (*national adult reading test*), 349
 National Depressive and Manic-Depressive Association, 170
 National Institute for Clinical Excellence (NICE), 389

NCAM1 (protéine), 319
 Négativisme, 148
 Négligence
 émotionnelle, 336
 physique, 336
 Neureguline 1, 28
 Neurobiologique (modèle), 368
 Neurodéveloppementaux (aspects), 317, 318
 Neuroleptiques, *voir* Antipsychotiques de première génération
 Neurotoxicité, 202
 Neurotransmetteurs, 273
 Névrose narcissique, 585
 Noyau
 caudé, 367
 suprachiasmatic, 341

O

Obésité, 289
 Observance, 353, 499
 Olanzapine, 466, 467
 Oméga 3, 412
 Outils psychométriques, 243, 245
 Oxcarbazépine, 457

P

Pacte suicidaire, 234
 Pallidum, 367
 Panique (trouble), 265
 Pathologies
 cardiovasculaires, 289, 292
 infectieuses, 302
 neurologiques, 208, 296
 Patient inaccessible, 429
 Péril imminent, 429
 Périnatalité, 126
 Période intercritique, 199
 Peroxydation lipidique, 437
 Personnalisation des stratégies thérapeutiques, 483
 Personnalité, 280, 484
 dépressive, 83
 troubles de la, 100, 280
 – antisociale, 100
 – *borderline*, 100, 282
 – épidémiologie, 281
 – narcissique, 100
 – paranoïaque, 100
 Perte de productivité, 258
 Pharmaco-épidémiologie, 382
 Phénoménologique (approche), 573
 Phénotypes circadiens, 342

Phénytoïne, 459
 Phobie sociale, 266
 Physiopathologie (hypothèse), 345
 PIK3C3 (protéine), 319
 Pleine conscience (thérapie de), 496, 508, 534
 Polarité
 dépressive, 207
 – prédominante, 409
 inaugurale, 195
 maniaque prédominante, 409
 prédominante, 194
 – historique, 194
 Polysomnographie, 344, 485
 Précarité, 421
 Premier épisode, 420
 Prévalence, 34, 251
Prevention and management of aggressive behaviors, 426
 Prévention (stratégie de), 487
 Prise de poids, 413, 444
 Prophylaxie (traitement), 390
 Prospect (programme d'entraide), 544
 Protection des biens et des personnes, 223
 Protéine C réactive, 327
 PSQI (index de qualité du sommeil de Pittsburgh), 343
 Psychanalyse, 579
 Psychiatrie libérale, 566
 Psychoéducation, 179, 493, 517, 530, 546
 mesures centrées sur la famille, 498
 polarité prédominante, 196
 sujet âgé, 474
 Psychopathologie quantitative, 243
 Psychose cycloïde, 7
 Psychothérapie(s)
 sujet âgé, 159
 troubles anxieux, 268
 Psychotropes, 360
 Putamen, 367

Q

Qualité de vie, 145, 299, 499
 Quétiapine, 466, 467

R

RAVLT (*Rey auditory verbal learning test*), 349
 Réactivité émotionnelle, 201, 356
 Rébellion narcissique, 589
 Rechute, 200
 Récidive, 499
 Recommandations, 387
 professionnelles fondées sur les pratiques, 391

Régulation(s)
 attentionnelle, 537
 cognitive, 537
 émotionnelle, 537
 épigénétiques, 319
 Relaxation et exposition (techniques de), 268
 Religieux (aspects), 145
 Remaniements chromosomiques, 313
 Remédiation cognitive, 527
 programme, 530
 schizophrénie, 529
 sujet âgé, 475
 troubles cognitifs, 527
 Rémission fonctionnelle, 200
 Représentations
 familiales, 542
 sociales, 542
 Responsabilité médicale, 223, 225
 Restriction alimentaire, 276
 Rétrovirus, 329
 Risperidone, 468
 Risque suicidaire *voir* Suicide
 Rythmes
 circadiens, 341, 342
 sociaux, 183, 518

S

Santé mentale en population générale (enquête), 382
 Sauvegarde de justice, 223
 Schizophrénie, 25, 96, 109
 biomarqueurs, 97
 génétique, 97
 hypothèse neurodéveloppementale, 317
 imagerie, 98
 stabilité diagnostique, 96
 symptômes
 – négatifs, 97
 – positifs, 97
 SCID (*structured clinical interview for the diagnosis for DSM-IV*), 247
 Sclérose
 latérale amyotrophique, 440
 en plaques, 299
 Sels de lithium, *voir* Lithium
 Sémiologie, 144
 Sensibilité à la douleur, 305
 Séquence évolutive, 484
 Seuil émotionnel, 356
 Sex-ratio, 254
 Signes neurologiques mineurs, 320
 Situation sociale, 421
 Soins
 ambulatoires sous contrainte, 227, 228

- non-consentement aux, 429
 pour péril imminent sans tiers, 227
 psychiatriques
 – en cas de danger immédiat, 228
 – sur décision du représentant de l'État, 228, 229
 – à la demande d'un tiers, 228
 sous contrainte, 423
 Sommeil, 341, 361
 paradoxal, 344
 Spectre bipolaire, 10, 11, 13, 60
 Spectroscopie par résonance magnétique, 365
 SRM (*social rhythms metric*), 343
 Stabilisateur de l'humeur, 464
Staging (stades évolutifs), 175
 biomarqueurs, 177
 début de la maladie, 175
 endophénotypes, 177
 modèles de, 176
 sujets à risque, 177
 sujets à très haut risque, 177
 symptômes précoces, 177
 troubles co-morbides, 175
 STEP-BD (étude), 359, 404
 Stimulation
 cérébrale profonde, 479, 480
 magnétique transcrânienne répétitive, 480
 vagale intermittente, 298
 Stress, 40, 181
 oxydatif, 437
 post-traumatique (état de), 266
 Stroop (test de), 349
 Structures temporales médiales gauches, 367
 Substances (abus de), 207, 231
 Suicidalité, 484
 Suicide/risque suicidaire, 214, 278
 co-morbidités psychiatrique, 215
 conférence de consensus de 2000, 424
 évaluation du risque, 423
 facteurs
 – de protection, 216
 – de stress psychosociaux, 215
 prise en charge, 216
 Sujet âgé, 154, 473
 co-morbidités
 – neurologiques, 155
 – psychiatriques, 155
 – somatiques, 155
 effets indésirables des médicaments, 416
 épidémiologie, 154
 sémiologie, 155
 symptômes psychotiques, 155
 traitement, 157, 472
 Surmortalité, 254
 Symptômes
 bipolaires péri-ictaux, 297
 résiduels, 199, 200, 350, 360
 sub-syndromiques, 360
 Synchronisateurs, 342, 514
 Syndrome
 métabolique, 289
 – conseils hygiéno-diététiques, 291
 – étiopathogénie, 289
 – implications pronostiques, 289
 – physiopathologie, 289
 – prévalence, 289
 – prévention, 291
 – prise en charge, 291
 néphrotique, 443
 polyuro-polydipsique, 443
 Système immunitaire
- T**
- Tabac, 271
 Télépsychiatrie, 551, 553
 Tempérament affectif, 44, 66, 68, 281, 283, 484
 anxieux, 69
 cyclothymique, 69
 dépressif, 69
 hyperthymique, 69
 irritable, 69
 TEMPS-A, 70
 Tests neuropsychologiques, 348
 Thalamus, 366, 367
 Thérapie
 cognitivo-comportementale, 179, 268, 496, 504, 527
 – co-morbidités, 507
 – dépression bipolaire, 506
 – évaluation, 505
 – indications, 504
 – polarité dominante, 196
 – programmes, 504
 – troubles anxieux, 508
 familiale, 546
 – systémique, 548
 interpersonnelle et régulation des rythmes sociaux, 497
 multifamiliale, 547
 psychosociale
 – cycles rapide, 210
 – risque suicidaire, 217
 Thymorégulateurs, 379, 382
 adolescent, 383
 arrêt, 410
 changement, 410
 définition, 379
 dépression bipolaire, 402
 effet(s)
 – antalgique, 305
 – indésirables, 413
 enfant, 383

évolution des prescription, 384
 grossesse, 129
 manie, 394
 polarité prédominante, 196
 retard à la prescription, 170
 sujet âgé, 383
 TIPARS (thérapie interpersonnelle et d'aménagement
 des rythmes sociaux), 497, 512, 527
 TMT (*trail making test*), 349
 Topiramate, 131, 458
 TOVA (*test of variables of attention*), 349
 Trait et état, 281
 Traitement de l'information, 350
 Transculturels (aspects), 143
 Transduction du signal, 437
 Transnosographique (approche), 28
 Traumatisme(s)
 craniocérébraux, 301
 précoce, 336, 542
 Tremblements, 415, 443
 Trouble(s)
 affectif majeur, 231
 cognitifs, 202
 dépressif
 – majeur, 77
 – récurrent, 70, 78
 dysthymique, 77
 neurocognitifs, 347
 oppositionnel, 90
 cardiaques, 444
 cutanés, 444
 digestifs, 443
 ioniques, 416
 métaboliques, 444
 neuropsychologiques, 444
 obsessionnel-compulsif, 266
 thyroïdiens, 443
 Tube neural, 317
 Tumeurs cérébrales, 301
 Tutelle, 223
 Typus
 manicus, 577
 melancholicus, 576

U

UNAFAM, 543
 Unipolaire (trouble), 75
 Urgences, 420
 enfant, 427
 patient stabilisé, 424
 sujet âgé, 428
 voyage, 428

V

Valproate de sodium, 454, 473
 grossesse, 131
 Veille-sommeil (rythmes), 344
 Vieillesse *voir* Sujet âgé
 Violences, 228, 231
 Vittoz (méthode de), 536
 Vulnérabilité, 182
 génétique, 311
 suicidaire, 216

W

WART (*Wechsler adult reading test*), 349
 WCST (*Wisconsin card sorting test*), 349
Wellness action recovery plan, 421
 World Federation of Societies of Biological Psychiatry
 (WFSBP), 435, 389, 395

Y

Young (échelle de), 245

Z

Zeitgeber, 342, 514, 515
Zeitstörer, 515
Zonisamide, 460