

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2016
2066

THESES 2016 / TOU3 /

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

LAPUYADE Isis

**TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ L'ADULTE : ETAT DES LIEUX ET
PERSPECTIVES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES**

Le 16 Septembre 2016

Directeur de thèse : Professeur GAIRIN Jean Edouard

JURY

Président :	Professeur GAIRIN Jean Edouard
1 ^{er} assesseur :	Docteur BOUTET Elisa
2 ^{ème} assesseur :	Docteur CAZAU-BEYRET Nelly

REMERCIEMENTS

A M. Jean Édouard Gairin, pour avoir été immédiatement intéressé par mon sujet et m'avoir prise sous sa direction. Ce manuscrit n'aurait pas été tel qu'il est sans notre curiosité et notre enthousiasme communs face à un sujet si vaste et si complexe. Plus qu'un Directeur de Thèse, j'ai trouvé mon maître.

A Mme Élisabeth Boutet et Mme Nelly Cazau-Beyret, pour avoir accepté de faire partie de mon jury et de représenter respectivement les enseignants de la Faculté de Pharmacie et les membres du corps officinal. Lire mon travail n'a pas du être une sinécure !

A mon cercle de famille intime : un environnement familial sain et équilibré limite le risque d'apparition de troubles bipolaires. Avec vous, je suis sauvée. Sauf peut-être pour le côté équilibré !

A tous ceux qui, chaque jour, ont de l'importance pour moi et illuminent mon quotidien.

SOMMAIRE

Liste des figures	9
Liste des tableaux	11
Liste des abréviations	14
 INTRODUCTION	 17
 PARTIE I : HISTOIRE ET CLASSIFICATION	 18
I. <u>Histoire</u>	18
1. Antiquité et époque classique	18
2. Prémices de la psychiatrie moderne : fin du XVIII ^e et XIX ^e siècle	18
3. Emil Kraepelin et la psychiatrie moderne : XIX ^e et XX ^e siècle	19
4. Contemporains et successeurs de Kraepelin	22
 II. <u>Classifications</u>	 23
1. Histoire de la création du DSM et introduction des troubles mentaux dans la CIM	23
2. Classifications psychiatriques officielles	24
1. Éditions successives et évolution des classifications internationales : du DSM-III au DSM-5 et de la CIM-9 à la CIM-11.	24
2. Points communs et divergences entre le DSM-IV-TR et la CIM-10, utilisation des classifications	27
2a. <i>Utilisation de la CIM-10</i>	28
2b. <i>Utilisation du DSM-IV (et IV-TR)</i>	29
2c. <i>Correspondance entre les classifications de l'OMS et de l'APA</i>	29
3. Considérations critiques sur les classifications actuelles	30

PARTIE II : CLINIQUE DES TROUBLES BIPOLAIRES : UNE CONNAISSANCE NECESSAIRE POUR APPREHENDER LE DIAGNOSTIC	34
I. Définition actuelle et généralités	34
1. Définition	34
1. Généralités	34
2. Les différents types d'épisodes thymiques	36
<i>2a. Épisode maniaque et épisode hypomaniaque</i>	36
2a. 1. Épisode maniaque	36
2a. 2. Épisode hypomaniaque	40
<i>2b. Épisode dépressif majeur</i>	42
<i>2c. Mixité : de l'épisode mixte indépendant à la spécification « caractéristique mixte »</i>	44
3. Les troubles bipolaires : différentes formes	47
<i>3a. Trouble bipolaire de type I</i>	48
<i>3b. Trouble bipolaire de type II</i>	48
<i>3c. Trouble cyclothymique</i>	49
<i>3d. Trouble bipolaire non-spécifié</i>	49
2. Épidémiologie	50
1. Généralités	50
2. Prévalence : des chiffres à considérer avec prudence	50
3. Évolution de la maladie : début, récurrence	52
4. Surmortalité associée aux comorbidités et mortalité en lien avec le risque suicidaire	53
<i>4a. Surmortalité associée aux comorbidités</i>	53
4a. 1. Comorbidités somatiques	53
4a. 2. Comorbidités psychiatriques	54
<i>4b. Risque suicidaire en population bipolaire</i>	54
5. Aggravation du pronostic	56
6. Morbidité et aspects médico-économiques : le paradoxe des troubles	56

II. Diagnostics différentiels ou continuum ? Des limites diagnostiques floues	60
1. Troubles bipolaires et schizophrénie : un retour à la psychose unique ?	60
1. Rappel historique, remise dans le contexte	60
2. Difficultés rencontrées lors du diagnostic différentiel	60
<i>2a. Bases cliniques pour le diagnostic différentiel</i>	61
3. Confirmation ou infirmation de la dichotomie kraepelienne ?	62
<i>3a. Études épidémiologiques</i>	63
<i>3b. Apport de la recherche de biomarqueurs</i>	64
3b. 1. Études génétiques et de biologie moléculaire	64
3b. 2. Apport de l'imagerie cérébrale	66
4. Conclusion : où en est-on de la dichotomie schizophrénie – trouble bipolaire ?	68
2. Troubles bipolaires et trouble unipolaire : des difficultés diagnostiques importantes	70
1. Troubles dépressifs de l'humeur	70
<i>1a. Trouble dépressif majeur</i>	70
<i>1b. Trouble dysthymique</i>	73
2. Dépression unipolaire ou dépression bipolaire ?	75
<i>2a. Retard diagnostique</i>	76
<i>2b. Raisons du retard diagnostique</i>	76
<i>2c. Retard diagnostique : des conséquences sérieuses</i>	77
2c. 1. Aspects pronostiques, cliniques et fonctionnels	77
2c. 2. Impact médico-économique	78
<i>2d. Comment dépister ? Avec quels outils ?</i>	79
2d. 1. Utilisation des symptômes cliniques	79
2d. 2. Outils psychopathologiques	81
<i>2e. Conclusion</i>	82

3. Existe-t-il une entité « manie unipolaire » ?	83
3. Autres diagnostics différentiels : TDAH, troubles de la personnalité	83
1. Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH)	83
1a. <i>Notions sur le TDAH</i>	84
1b. <i>Trouble bipolaire chez l'enfant</i>	84
1c. <i>Épidémiologie, comorbidité</i>	85
1d. <i>Diagnostic différentiel</i>	85
2. Troubles de la personnalité	86
2a. <i>Trouble de la personnalité borderline</i>	87
2b. <i>Comorbidités</i>	87
2c. <i>Difficultés du diagnostic différentiel</i>	87
4. Traits de personnalité et troubles affectifs : vers la notion de spectre bipolaire	89
1. Les tempéraments affectifs	89
1a. <i>Histoire de la notion de tempéraments affectifs</i>	89
1b. <i>Liens entre tempéraments affectifs et troubles de l'humeur</i>	91
1c. <i>Intérêt de l'étude des tempéraments affectifs</i>	92
2. La notion de spectre bipolaire ou la représentation de la complexité de la bipolarité	94
2a. <i>Rappel historique</i>	94
2b. <i>Face à l'hétérogénéité de la bipolarité : reconsidérer les limites et les critères</i>	96
PARTIE III : PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES	99
I. <u>Pharmacothérapie</u>	99
1. Prérequis sur les stabilisateurs de l'humeur et sur l'élaboration des recommandations internationales	99
1. <i>Thymorégulateurs : l'absence de définition consensuelle</i>	99

2. Élaboration des recommandations professionnelles	101
2a. <i>Objectif de ces recommandations</i>	101
2b. <i>Méthodologie d'élaboration</i>	101
2c. <i>Limites de ces recommandations professionnelles</i>	103
2. Thymorégulateurs conventionnels	104
1. Sels de lithium : une littérature foisonnante	105
1a. <i>Histoire</i>	105
1b. <i>Indications et modalités d'utilisation des sels de lithium</i>	106
1b. 1. Généralités	106
1b. 2. Fenêtre thérapeutique, indications selon la lithiémie et modalités du traitement	107
1b. 2a. <i>Fenêtre thérapeutique</i>	107
1b. 2b. <i>Indications selon la lithiémie</i>	107
1b. 2c. <i>Modalités du traitement pour une prise en charge idéale</i>	110
1c. <i>Pharmacologie des sels de lithium</i>	113
1c. 1. Mécanismes d'action	113
1c. 1a. <i>Cascades de signalisation</i>	113
1c. 1b. <i>Régulation génique</i>	114
1c. 1c. <i>Modifications cérébrales (volumes, myélinisation et densité)</i>	115
1c. 1d. <i>Propriétés immunitaires</i>	116
1c. 1e. <i>Mécanismes impliqués dans la prévention du risque suicidaire</i>	117
1c. 2. Pharmacocinétique	118
1c. 3. Effets indésirables et contre-indications : la paranoïa se profile	118
1d. <i>Lithium : le mal-aimé, des raisons valables ?</i>	122
2. Anticonvulsivants	125

2a. Histoire	125
2b. Mécanismes d'action	126
2c. Les anticonvulsivants : un groupe à l'efficacité variable dans le trouble bipolaire	128
2c. 1. Molécules dont l'efficacité est démontrée	128
2c. 1a. Valproate	129
2c. 1b. Carbamazépine	131
2c. 1c. Lamotrigine	133
2c. 2. Et les autres molécules ?	136
2d. Alors, faut-il choisir d'utiliser les anticonvulsivants ou le lithium ?	138
3. Antipsychotiques : du matraquage pharmaceutique à la réalité thérapeutique et l'obtention des AMM	142
1. Les antipsychotiques : une classe pharmacologique récente	142
1a. Histoire	142
1b. Découverte des mécanismes impliqués : deux « sous-groupes » de neuroleptiques	143
1b. 1. Antipsychotiques de première génération	143
1b. 2. Antipsychotiques de seconde génération (AP2G) ou antipsychotiques atypiques (APA)	145
2. Antipsychotiques dans le trouble bipolaire	148
2a. Explication analogique avec la schizophrénie : une efficacité empirique	148
2b. Antipsychotiques conventionnels dans les troubles bipolaires : quelles preuves ?	148
2c. Antipsychotiques de seconde génération dans les troubles bipolaires : quelles preuves ?	150
2c. 1. Les études menées, la comparaison des principales molécules	151
2c. 1a. Dans la phase maniaque	152
2c. 1b. Dans la phase dépressive	153

2c. 1c. Dans le traitement de maintenance	154
2c. 2. Sur quelles bases neuropharmacologiques expliquer l'efficacité des antipsychotiques de seconde génération ?	155
2d. Conclusion sur la place des antipsychotiques dans la prise en charge des troubles bipolaires	158
4. Recommandations internationales sur les stratégies médicamenteuses : des évolutions rapides et constantes	159
1. Recommandations professionnelles les plus récentes : des consensus et des divergences	160
1a. Généralités	160
1b. Dernières recommandations professionnelles	160
1b. 1. Dans les phases maniaques, hypomaniaques ou mixtes	162
1b. 2. Dans la dépression bipolaire	163
1b. 3. Dans le traitement prophylactique des récurrences	164
2. En pratique : bien loin des recommandations théoriques	166
2a. La polythérapie : « l'obligation »	166
2b. Antidépresseurs : des consensus et des controverses	168
2c. Vers une prise en charge individualisée	171
II. <u>Prise en charge non-médicamenteuse</u>	173
PARTIE IV : OUVERTURES ET CONCLUSION	179
LEXIQUE des termes psychiatriques et autres notions importantes à la compréhension	186
Bibliographie	197
Annexes	216

LISTE DES FIGURES

- Figure 1** Évolution du concept de maladie maniaco-dépressive de Kraepelin au cours des éditions successives de son ouvrage.
- Figure 2** Les différents épisodes thymiques.
- Figure 3** Différences entre guérison et rémission ; rechute et récurrence dans le cas d'un épisode dépressif majeur.
- Figure 4** L'état mixte comme épisode indépendant.
- Figure 5** Apparition d'une nouvelle spécification ; disparition de « l'épisode mixte ».
- Figure 6** Trouble bipolaire de type I.
- Figure 7** Trouble bipolaire de type II.
- Figure 8** Trouble cyclothymique.
- Figure 9** Rapport présentant le risque léthal des tentatives de suicide en population bipolaire.
- Figure 10** Rapport présentant le risque léthal des tentatives de suicide en population générale.
- Figure 11** Coûts directs et coûts indirects liés aux troubles bipolaires.
- Figure 12** Relation entre les gènes de vulnérabilité et les phénotypes cliniques.
- Figure 13** Trouble dépressif majeur, épisode unique ou récurrent.
- Figure 14** Trouble dysthymique.
- Figure 15** Spectre bipolaire.
- Figure 16** Modèle du continuum.
- Figure 17** Schématisation du modèle du continuum.
- Figure 18** Thymorégulateurs orientés « manie ».
- Figure 19** Thymorégulateurs orientés « dépression ».
- Figure 20** Le « lithiomètre » de G.Malhi et al.
- Figure 21** Mécanismes d'action possibles du lithium sur les cascades de transduction du signal.
- Figure 22** Schématisation d'un antipsychotique conventionnel : l'antagonisme des récepteurs D₂.
- Figure 23** Schématisation d'un antipsychotique atypique : l'antagonisme des récepteurs

D₂ et 5-HT_{2A}.

- Figure 24** Représentation de l'ensemble des propriétés de liaison aux récepteurs des AP2G.
- Figure 25** Récepteurs impliqués dans les actions des antipsychotiques de seconde génération.
- Figure 26** Algorithme décisionnel résumant les différentes stratégies thérapeutiques lors d'un épisode thymique.
- Figure 27** Efficience des classes pharmacothérapeutiques dans le traitement de la dépression bipolaire.
- Figure 28** Gradation des molécules en fonction de leur index thérapeutique.
-
- Figure A.1** Gradation des molécules en fonction de leur index thérapeutique.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Éditions successives et évolution du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (APA) et de la Classification Internationale des Maladies (OMS).
Tableau 2	Comparaison de la CIM-10 et du DSM-IV-TR.
Tableau 3	Dimension nucléaire de la manie.
Tableau 4	Définition d'un épisode hypomaniaque.
Tableau 5	Critères diagnostiques de l'épisode dépressif majeur.
Tableau 6	Facteurs influençant les chiffres de prévalence de la bipolarité.
Tableau 7	Répartitions respectives des coûts directs et indirects.
Tableau 8	Résumé des données moléculaires en faveur de gènes candidats communs aux troubles bipolaires et/ou à la schizophrénie.
Tableau 9	Biomarqueurs potentiels en imagerie cérébrale.
Tableau 10	Principaux tableaux cliniques des troubles de l'humeur et leur durée minimale.
Tableau 11	Critères diagnostiques communs au trouble dépressif majeur, épisode isolé, et trouble dépressif majeur, épisode récurrent.
Tableau 12	Résumé des facteurs de risque et de vulnérabilité à la récurrence.
Tableau 13	Critères diagnostiques du trouble dysthymique.
Tableau 14	Différences cliniques prédictives d'un diagnostic de dépression bipolaire ou unipolaire chez un patient sans antécédent maniaque ou hypomaniaque.
Tableau 15	Éléments discriminatifs entre dépression bipolaire et dépression unipolaire.
Tableau 16	Éléments de distinction entre troubles bipolaires et TDAH chez l'enfant.
Tableau 17	Critères de comparaison entre trouble de la personnalité <i>borderline</i> et trouble bipolaire.
Tableau 18	Critères diagnostiques des tempéraments selon Akiskal.

Tableau 19	Résumé des caractéristiques des différents tempéraments.
Tableau 20	Sous-types de troubles bipolaires selon Klerman.
Tableau 21	Classification des sous-types de troubles bipolaires selon Akiskal et Pinto (2000) et schématisation des troubles.
Tableau 22	Gradation des recommandations selon la Haute Autorité de Santé.
Tableau 23	Facteurs prédictifs de réponse au lithium en phase maniaque.
Tableau 24	Bilans et surveillance cliniques et biologiques pour l'instauration d'une lithiothérapie.
Tableau 25	Contre-indications à la lithiothérapie.
Tableau 26	Interactions médicamenteuses avec le lithium.
Tableau 27	Mécanismes de blocage des canaux ioniques et molécules associées.
Tableau 28	Différentes spécialités pharmaceutiques anticonvulsivantes disponibles en France.
Tableau 29	Actions cliniques des thymorégulateurs anticonvulsivants.
Tableau 30	Spectre d'activité des différents thymorégulateurs.
Tableau 31	Surveillance des traitements thymorégulateurs.
Tableau 32	Profils de tolérance des AP2G.
Tableau 33	Niveau d'efficacité des différents antipsychotiques dans le traitement des différentes phases du trouble bipolaire, en fonction du niveau de preuve.
Tableau 34	Récapitulatif des intérêts d'utilisation des AP2G dans les troubles bipolaires.
Tableau 35	Stratégies thérapeutiques de première ligne de recommandations de pratique clinique (RPC) dans la prise en charge d'un épisode maniaque, dépressif bipolaire et mixte.
Tableau 36	Stratégies thérapeutiques de première ligne de recommandations de pratique clinique (RPC) dans le traitement préventif du trouble bipolaire.
Tableau 37	Exemples de recommandations de la HAS sur la psychothérapie.

Tableau 38 Les différents groupes de personnalités pathologiques.

Tableau A.1 Critères diagnostiques de l'épisode maniaque selon le DSM-IV-TR

Tableau A.2 Critères diagnostiques de l'épisode hypomaniaque selon le DSM-IV-TR.

Tableau A.3 Critères diagnostiques de l'épisode dépressif majeur selon le DSM-IV-TR.

Tableau A.4 Critères diagnostiques de l'épisode mixte selon le DSM-IV-TR.

Tableau A.5 Bilans et surveillance cliniques et biologiques recommandés pour l'utilisation des principaux thymorégulateurs.

Tableau A.6 Catégories de l'index thérapeutique.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

A

ADH	Hormone Anti-Diurétique
AFPBN	Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie
AINS	Anti-inflammatoire Non-Stéroïdien
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
APA	American Psychiatric Association
APA, AP2G :	Antipsychotiques atypiques, auquel on préférera AP2G : Antipsychotiques de deuxième génération (pour éviter la confusion avec l'American Psychiatric Association)
ASL	Arterial Spin Labeling
AVK	Anti-vitamine K

B

BAP	British Association for Psychopharmacology
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
BES	Bilan Électrolytique Sanguin
BSDS	Bipolar Spectrum Diagnostic Scale
BP	Bipolaire

C

CANMAT	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment
CFTMEA l'Adolescent	Classification Française de Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent
CIM	Classification Internationale des Maladies aussi appelée ICD : International Classification of Diseases
CNV	Copy Number Variations
COX	Enzyme Cyclo-Oxygénase

D

DAOA (gène)	D-Amino Acid Oxidase Activator
DHA	Acide Docosahexaénoïque
DTI	Imagerie par Tenseur de Diffusion
DUP	Duration of Untreated Psychosis

E

ECG	Électrocardiogramme
EDM	Épisode Dépressif Majeur
EEG	Électro-encéphalogramme
EPA	Acide Eicosapentaénoïque

F-G-H

FDA	Food and Drug Administration (régit la mise sur le marché aux États-Unis)
FFT	Family Focused Therapy
GABA	Acide γ-amino-butyrique
GSK-3	Glycogène Synthétase Kinase 3
HAS	Haute Autorité de Santé
HCL-32	Check-List d'Hypomanie

I-J-K-L

IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IL	Interleukine
IMAO	Inhibiteur de la Mono-Amine Oxydase
ISBD	International Society for Bipolar Disorder
IRSNa	Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISRS	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
LP	Libération Prolongée

M

MADRS	Montgomery – Asberg Depression Rating Scale
MDQ	Mood Disorder Questionnaire
MMD (ou PMD)	Maladie (ou Psychose) Maniaco-Dépressive

N-O

NF-κB réponse	Nuclear Factor kappa-B (facteur de transcription impliqué dans la immunitaire)
NFS	Numération Formule Sanguine
NHRMC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Clinical Excellence
NIMH	National Institute of Mental Health
NSC	Noyaux Suprachiasmatiques

OMS Organisation Mondiale de la Santé

P-Q-R

PET Tomographie par Émission de Positons
PGE 2 Prostaglandine E2
PKC Protéine Kinase C
QoL Quality of Life
REP Rapport érythroplasmatique
rTMS Stimulation Magnétique Transcrânienne répétitive

S-T

Sartan Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
SCP Stimulation Cérébrale Profonde
TCC Thérapie Cognitivo-Comportementale
TDAH Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
TIPARS Thérapie Inter-Personnelle et d'Aménagement des Rythmes Sociaux
TNF- α Tumor Necrosis Factor alpha, aussi appelée cachexine (cytokine
impliquée dans l'inflammation)
TSH Thyroïd-Stimulating Hormone, ou Thyréostimuline

U-V-W

UP Unipolaire
VBM Voxel Based Morphometry
VHC Virus de l'Hépatite C
VIH Virus de l'Immunodéficience Humaine
VPP Valeur Prédictive Positive
WFSBP World Federation of Societies of Biological Psychiatry
WGAS Genome-Wide Association Study
WPA World Psychiatric Association

X-Y-Z

YMRS Young Mania Rating Scale

INTRODUCTION

Les troubles bipolaires constituent un ensemble de troubles psychiatriques relativement fréquents, caractérisés par l'alternance de deux pôles opposés de l'humeur : la manie, ou phase d'excitation et d'exaltation, et la dépression, ou phase de tristesse et de ralentissement.

Ces variations thymiques, de durée et d'amplitude variables selon les patients, sont constatées depuis l'Antiquité. Néanmoins, la notion de trouble bipolaire telle qu'on l'appréhende aujourd'hui est issue de la « maladie maniaco-dépressive » décrite par Kraepelin en 1899, qu'il sépara de la démence précoce (future schizophrénie). Le terme « trouble bipolaire » ne fit son apparition qu'en 1980, dans le DSM-III.

Cette catégorie nosographique est donc très récente et fait l'objet de nombreuses études afin de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques, de mieux cerner les données épidémiologiques, et, surtout, de pouvoir apporter la meilleure prise en charge possible aux patients concernés. Si le lithium représente le principal thymorégulateur dans les recommandations internationales, du fait de sa très longue utilisation et de ses preuves d'efficacité, il n'en reste pas moins que l'arsenal thérapeutique à disposition des praticiens est de plus en plus varié, laissant place à une multitude d'approches thérapeutiques possibles.

Ce travail vise à présenter un état des lieux succinct des connaissances actuelles sur les troubles bipolaires chez l'adulte. Dans un premier temps, cet ouvrage s'attache à apporter le bagage historique nécessaire pour la compréhension des parties suivantes. Ces dernières se concentreront sur la clinique des troubles bipolaires de l'adulte, avant de mettre en exergue les difficultés diagnostiques rencontrées par les cliniciens. Enfin, les possibilités de prises en charge, qu'elles soient pharmacologiques ou psychoéducatives, actuelles ou potentielles, seront abordées. Une réflexion sur le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des troubles bipolaires clôturera cette thèse.

PARTIE I : HISTOIRE ET CLASSIFICATIONS

I. Histoire

1. Antiquité et époque classique

La manie (folie, rage, furie en grec) et la mélancolie (bile noire en grec) sont des affects décrits depuis l'Antiquité, bien qu'il faille se méfier des traductions hellénistiques, les termes antiques n'ayant pas la même signification qu'à l'heure actuelle. [1][2][3] La mélancolie est un mot qui apparaît déjà dans le *Corpus Hippocraticum*, recueil médical que l'on attribue à Hippocrate (460-377 av. J.-C). [2][4] Pour les médecins romains (Galien, notamment), ces deux pôles d'humeur opposée sont des catégories de troubles bien distinctes et ne font pas partie de la même pathologie. [2]

Arétée de Cappadoce, disciple d'Hippocrate, serait le premier à avoir évoqué dans son ouvrage *De la mélancolie* (I^e siècle après J.-C) un lien entre les deux phases thymiques, ou du moins, ses écrits sont les plus anciens qui aient été retrouvés et portant sur le sujet. [2][4] Aristote, quant à lui, s'interroge sur le lien entre créativité et troubles de l'humeur, question encore soulevée à l'heure actuelle devant le nombre de « grands hommes », de « génies », atteints de ces troubles. [2][5]

L'époque classique est notamment représentée par *L'anatomie de la mélancolie*, riche ouvrage que l'on doit à Robert Burton (1577-1640) et qui a influencé nombre d'écrivains jusqu'au XIX^e siècle. Son travail recense tous les savoirs disponibles dans une bibliothèque de son époque et a nécessité plusieurs publications successives. Cette synthèse générale des connaissances crée ainsi un lien entre plusieurs époques scientifiques, depuis les descriptions antiques, en passant par l'influence des astres sur les modifications thymiques (dans la culture occidentale, Saturne a longtemps été associée à la mélancolie, Mars et Jupiter aux fluctuations de l'humeur), et laissant entrevoir la psychiatrie moderne. [2]

2. Prémices de la psychiatrie moderne : fin du XVIII^e et XIX^e siècle

L'approche scientifique en psychiatrie fait ses premiers pas en Europe, notamment en France et en Allemagne, dans le courant du XVIII^e et du XIX^e siècle. [1][2][6][7]

En France, nous retrouvons l'un des premiers psychiatres à avoir tenté de créer une classification nosologique basée sur des connaissances scientifiques et statistiques. Il s'agit de Jean-Etienne Dominique Esquirol (1772-1840), disciple le plus proche de Philippe Pinel, lui-même psychiatre émérite et fondateur de la pensée psychiatrique française. [2][3][6][8][9] L'approche statistique permet à Esquirol de mettre en exergue deux étiologies dans les troubles de l'humeur : d'une part, la saisonnalité, définie par un pic de décompensations thymiques au printemps, et d'autre part l'aspect héréditaire du trouble. De plus, il délaissa le terme mélancolie au profit de celui de « lypémanie » (*lype-* : tristesse, en grec), trouvant la

définition du mot trop vague du fait de sa très ancienne utilisation. [2]

En Allemagne, au milieu du XIX^e siècle, la psychiatrie connaît un essor considérable, au point d'influencer durablement les connaissances du reste de l'Europe. [2] Ainsi, Wilhelm Griesinger (1817-1868) reconnaît en 1845 qu'il existe une corrélation entre manie et dépression, formant une sorte de « cercle » allant d'une polarité de l'humeur à l'autre, et ce de façon plus ou moins rapide. La saisonnalité (début de manie au printemps, début de mélancolie en automne ou hiver) fait également partie de ses observations. [2][9] Griesinger propose aussi de séparer les troubles des idées, ou future « schizophrénie » (terme proposé bien plus tard par Kretschmer (1888-1964)), des troubles des affects, voués à devenir plus tard les « troubles bipolaires ». [7]

Le 31 Janvier 1854, lors d'une conférence à l'académie de Médecine de Paris, Jules Baillarger (1809-1890), disciple d'Esquirol, expose son concept de « folie à double forme », basé sur l'alternance régulière de phases maniaques et dépressives. Quelques jours plus tard à peine, Jean-Pierre Falret (1794-1870) dépose son dernier ouvrage à l'académie, dans lequel il traite de la « folie circulaire », concept qu'il avait déjà évoqué en 1851 dans un petit article de la *Gazette des Hôpitaux*, et qui se caractérise par l'alternance régulière de phases maniaques, dépressives, et asymptomatiques... une même description, au même moment : un long débat démarre entre les deux psychiatres, chacun souhaitant s'arroger les lauriers de la découverte. [1][2][3][9][10][11]

Malgré tout, la folie « circulaire » ou « à double forme » reste une notion restreinte qui ne représente qu'un syndrome, et n'est pas développée au point d'intégrer la possibilité que la pathologie se décline sous plusieurs formes. [2] On doit à Jules Falret (fils de Jean-Pierre Falret) l'extension du concept en 1861 : celui-ci ajoute les « états mixtes » à la notion de folie circulaire. Ces états sont, d'après lui, des phases à prédominance triste mais dans lesquelles s'intriquent des signes d'excitation ressemblant à la manie, ou inversement. [12]

D'autres auteurs ont travaillé sur cette affection, notamment Magnan avec sa « folie intermittente », on encore Ballet avec la « psychose périodique ». [1]

3. Emil Kraepelin et la psychiatrie moderne : XIX^e et XX^e siècle

Si Griesinger est le fondateur de la psychiatrie scientifique allemande, celle-ci est bien mieux connue grâce à des psychiatres comme Freud, Bleuler ou Kraepelin, qui ont contribué à l'importance de son développement.

Emil Kraepelin (1856-1926) [2][4][9] a été le premier à créer une catégorie diagnostique unique rassemblant manie, dépression et états mixtes en 1899 : la « folie maniaco-dépressive » ou « maladie maniaco-dépressive » (MMD). [1][2][3][4][13][14] Notons d'ailleurs qu'il utilise sciemment le mot « dépression » (utilisé officieusement depuis le XVIII^e siècle) et non plus « mélancolie ». [2] Son travail a été redécouvert en 1980 lors de la

publication du DSM-III. [2]

Les classifications proposées par Kraepelin ont beaucoup évolué au fil de sa vie, puisque son traité de psychiatrie (*Compendium der Psychiatrie*) a été édité neuf fois (la première en 1883, la dernière à titre posthume). [2][15] La 6^e édition de 1899 revêt un intérêt particulier pour deux raisons. Tout d'abord, comme nous le disions, elle voit apparaître pour la première fois le terme de Maladie (ou folie) Maniaco-Dépressive. Cette apparition est en lien direct avec le regroupement progressif de plusieurs entités nosologiques (mélancolie d'involution, dysthymie, cyclothymie) qui finissent par donner le concept large de maladie maniaco-dépressive. [2][4][14]

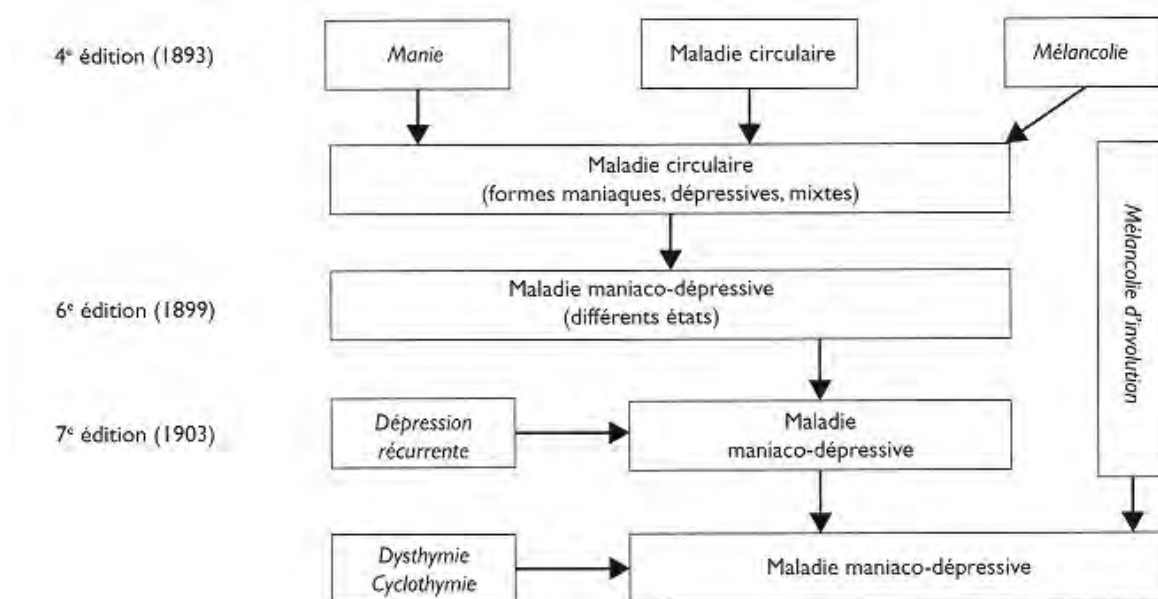


Figure 1 : Évolution du concept de maladie maniaco-dépressive de Kraepelin au cours des éditions successives de son ouvrage. [2][15]

D'autre part, c'est dans cette sixième édition que Kraepelin sépare les psychoses « fonctionnelles » en deux entités : les troubles de l'humeur (autrement dit, la MMD) et la « démence précoce » (*dementia præcox*) [2][7][9][13], qui correspond à la schizophrénie. Il s'inspire en fait directement de la classification de Griesinger (séparation entre troubles des affects et troubles des idées, 1845) d'une part et, d'autre part, de celle de Karl Kahlbaum, proposée en 1863. [7][8] La classification de Kahlbaum présente l'intérêt de se baser sur le mode évolutif et le pronostic de deux entités : *vecordia* (ancêtre des troubles bipolaires) et *vesania* (future schizophrénie), les « vésanies » étant déjà proposées par l'Écossais W. Cullen en 1785 et par P. Pinel en 1798. [2][3][8][9] La complexité de la classification de Kahlbaum et ses très nombreuses catégories font que la nosologie proposée par Kraepelin a pris le pas au cours des décennies suivantes. [7]

Deux points sont essentiels dans la pensée de Kraepelin.

Premièrement, les états mixtes représentent à eux seuls la preuve que la manie et la dépression constituent bien deux versants d'une seule et même affection, puisque leurs symptômes respectifs sont retrouvés simultanément. [12][16] Selon lui, trois facteurs (humeur, pensée et volonté) influent indépendamment les uns des autres sur l'humeur au cours des épisodes, ce qui conduit à l'existence de six types d'états mixtes différents (exemple : dans la manie stuporeuse, la pensée est accélérée tandis que l'humeur et la volonté sont déprimées) : cette distinction sera reprise plus tard par Weygandt – élève de Kraepelin – qui y consacrera un ouvrage spécifique. [1][2][12]

Au fil des éditions, Kraepelin affine son concept d'états mixtes en séparant les formes transitionnelles (l'état mixte symbolise alors la transition entre les polarités, de l'état maniaque à l'état dépressif) des formes autonomes (représentant une phase en elles-mêmes, et donc de plus mauvais pronostic). [12][17] Par ailleurs, il évoque l'existence de troubles fondamentaux préexistants dans la pathologie, et qui influenceraient la polarité de l'humeur, entraînant un déséquilibre soit vers l'excitation, soit vers l'inhibition. [12]

Deuxièmement, le mode d'évolution de la maladie est primordial selon Kraepelin. En effet, au cours de la folie maniaco-dépressive, l'évolution est cyclique, avec des phases d'amélioration et d'autres de rechutes. Cette cyclicité revêt une telle importance aux yeux du psychiatre qu'il considère qu'elle est plus pertinente dans le diagnostic différentiel avec la démence précoce (« schizophrénie ») que les symptômes à un instant *t*. Ainsi, pour Kraepelin, un patient avec des signes psychotiques (hallucinations, délires, qui répondent aux critères diagnostiques de schizophrénie dans le DSM-IV) mais avec une composante cyclique dans le mode évolutif de sa maladie, doit être diagnostiqué dans la catégorie MMD. [2]

Kraepelin s'est aussi penché, au cours de ses recherches, sur les caractéristiques propres à la maladie maniaco-dépressive. Comme ses prédécesseurs, il confirme l'impact des saisons de l'année sur le trouble, avec un pic principal en mai-juin, et un autre en septembre. Il démontre également, en se basant sur des études statistiques (*n* = 903), que l'épisode inaugural survient en général entre 15 et 20 ans, bien plus rarement avant. [2] Selon lui, la cyclicité de la pathologie s'accélère avec le temps, autrement dit l'intervalle libre entre deux épisodes aigus diminue, tandis que ces derniers s'allongent. La cyclicité n'est pas identique pour tous les patients, chacun semble suivre son propre rythme, avec des durées d'intervalles libres et d'épisodes aigus variables selon les individus. [2]

Emil Kraepelin est donc le premier à proposer une dichotomie entre démence précoce et troubles de l'humeur. Cependant, l'entité qu'il propose reste un ensemble imprécis, puisqu'elle rassemble mélancolies récidivantes (uniquement un état de dépression, que l'on nommera plus tard dépressions récurrentes ou dépressions unipolaires) et les

formes basées sur l'alternance manie – dépression. [14] Par ailleurs, sa définition des états mixtes permet d'intégrer à la classification des tableaux cliniques complexes et très hétérogènes, qui reflètent mieux la réalité clinique en comparaison des concepts de Falret et Baillarger. [1]

La séparation entre maladie maniaco-dépressive et démence précoce proposée par Kraepelin a rapidement posé différents problèmes. Comme nous le verrons dans la partie portant sur le diagnostic différentiel, celui-ci n'est pas toujours aisé, et l'opposition des deux entités empêche la possibilité de l'existence de psychoses cycloïdes, comme le proposait Leonhard. [2] Qui plus est, accepter l'existence des épisodes mixtes implique de valider le concept de maladie maniaco-dépressive, ce qui a longtemps été réfuté. [12]

Ces différents constats étant posés, il est normal que le concept inauguré par Kraepelin ait subi des critiques et continué à évoluer au fil des années.

4. Contemporains et successeurs de Kraepelin

A la suite des travaux de Kraepelin, de nombreux psychiatres ont dédié leurs travaux à la maladie maniaco-dépressive.

Par exemple, Eliot Slater (1904-1983), auteur anglais, a corrigé un biais dans les statistiques proposées par Kraepelin (les rechutes étaient surreprésentées) avant de confirmer les résultats concernant l'accélération des cycles et l'existence des pics saisonniers. [2]

Ensuite, nous évoquons les difficultés que rencontrait la dichotomie kraepelienne lorsqu'il s'agissait de poser le diagnostic différentiel. C'est Kurt Schneider (1887-1967) qui, le premier, décrit en 1939 des symptômes de premier rang qu'il considérait comme pathognomoniques de la schizophrénie. Parmi ces symptômes, les deux premiers : « Voix qui conversent entre elles » et « Hallucinations commettant les actions du sujet » ont été repris dans le critère A de la schizophrénie dans le DSM-IV. Or, si ces signes sont pathognomoniques de la schizophrénie, ils ne peuvent pas intervenir dans la maladie maniaco-dépressive telle que Kraepelin la conçoit. [2][7][12] Néanmoins, une étude longitudinale sur 20 ans et portant sur un panel de patients schizophrènes d'une part (n = 59), bipolaires avec caractéristiques psychotiques d'autre part (n = 27), a montré que les deux items de Schneider correspondant au critère A de la schizophrénie du DSM-IV étaient aussi observables chez les patients bipolaires – certes, avec une sévérité qui restait moindre. [2] La spécificité de ces symptômes à la schizophrénie est donc vraisemblablement erronée.

L'autre difficulté dont nous parlons, celle de l'existence de psychoses cycloïdes

(autrement dit, des psychoses avec évolution cyclique), nous vient de l'école de Wernicke, Kleist et Leonhard. Ce courant combat la dichotomie de Kraepelin et propose une classification des psychoses beaucoup plus complexe. [2] Leonhard est considéré comme à l'origine de la séparation entre dépressions monopolaires et les formes non-monopolaires (alternant manie et dépression). [3][14] Pour lui aussi, la notion d'états mixtes pose problème : si un état d'excitation survient, par exemple dans le cas d'une dépression agitée, Leonhard classe l'accès dans les troubles unipolaires. [12]

En 1966, Jules Angst (Zurich, Suisse) [18] et Carlo Perris (Umeå, Suède) [19] présentent de façon indépendante mais simultanée des travaux se positionnant dans la continuité de la pensée de l'école de Wernicke, Kleist et Leonhard. [6][14] Leurs études respectives présentent la distinction entre troubles bipolaires et troubles unipolaires. Ainsi, la dépression unipolaire diffère de la dépression bipolaire sur différents critères : le sex-ratio, la personnalité prémorbide, l'évolution, mais également par des caractéristiques génétiques ou encore la réponse aux traitements. Ces travaux sont confirmés par George Winokur et Paula Clayton (1967, Saint Louis, États-Unis [20]) [6][13], et cette distinction sera plus tard reprise et officialisée dans le DSM-III (1980) puis par la CIM-10 (1981). [13][21]

La stabilité du diagnostic différentiel entre trouble unipolaire et trouble bipolaire a été étudiée et validée par, notamment, Akiskal *et al* en 1995: ainsi, seuls 5 à 15% des patients diagnostiqués bipolaires II passeraient bipolaires de type I à la suite d'un accès maniaque complet. [13][14] Akiskal propose également un morcellement des tableaux cliniques avec de nombreux types de troubles bipolaires possibles (on parle du courant des « *splitters* »). [13] [14] Ce concept fait directement suite aux travaux de Leonhard, Angst et Perris. [14]

Néanmoins, malgré la stabilité diagnostique unipolaire – bipolaire, en 2007, Goodwin et Jamison publient deux éditions successives d'un ouvrage sur la bipolarité (*Maladie maniaco-dépressive : troubles bipolaires et dépression récurrente*) [22], dans lesquelles ils choisissent de réunifier troubles bipolaires et dépression unipolaire sous le nom de « maladie maniaco-dépressive », comme Emil Kraepelin un siècle avant eux. Goodwin et Jamison illustrent le courant de pensée des « *lumpers* », en faveur d'une unification des catégories nosologiques. [13][14]

II. Classifications

De 1956 à 1994 en France, c'est la *Classification française de troubles mentaux* de l'Inserm (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) qui est la référence officielle en psychiatrie. Il ne s'agit que d'une classification, sans description pour définir les caractéristiques diagnostiques. Les professionnels français de la santé mentale doivent donc se référer à d'autres manuels de psychiatrie pour accéder aux descriptions des pathologies. La classification française sera finalement supplantée par la CIM-10. [21]

Les classifications internationales sont aujourd'hui acceptées (sauf certaines controverses concernant les enfants et adolescents, pour lesquels les psychiatres français ont développé une *Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent*) et bien intégrées dans les manuels de psychiatrie française. [9][21]

1. Histoire de la création du DSM et introduction des troubles mentaux dans la CIM

L'intérêt pour les troubles mentaux a pris de l'importance au cours des deux guerres mondiales, quand les médecins se sont aperçus qu'ils représentaient la principale cause aux manquements militaires des soldats, et qu'il fallait prendre en charge des gens sans antécédents psychiatriques pour des réactions psychologiques faisant suite aux stress des combats. [23][24] Les psychiatres américains, via l'*American Psychiatric Association* (APA), ont donc créé un système de classification au cours de la Seconde Guerre Mondiale, qui a été modifié jusqu'à aboutir en 1952 au DSM-I. Dans le même temps, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) admettait enfin la nécessité d'introduire une catégorie concernant les troubles mentaux dans sa CIM (Classification Internationale des Maladies). [8][23][24]

En 1968, la CIM-8 et le DSM-II (dont les modifications par rapport au DSM-I étaient mineures) sont publiés en parallèle, dans un but d'harmonisation entre les deux. [8][23][24]

Les deux premières versions du DSM n'ont pas eu un très grand impact dans le monde psychiatrique du fait de leur validité insuffisante : c'est l'introduction, dans le DSM-III, de critères diagnostiques précis pour chaque trouble (et donc la communication entre les chercheurs et les cliniciens) qui a augmenté l'intérêt général pour le manuel de l'APA. [23][24]

2. Classifications psychiatriques officielles

A l'heure actuelle, on dispose de deux classifications psychiatriques officielles, représentant le consensus actuel sur les connaissances en santé mentale : le DSM (Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles mentaux), proposé par l'APA (*American Psychiatric Association*), et la CIM (Classification Internationale des Maladies) proposée par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). [21]

Le DSM en est actuellement à sa 5^e édition [25], en sachant que les 3^e et 4^e éditions ont donné lieu à des textes révisés. La CIM, quant à elle, a été éditée dix fois [26], la 11^e édition ayant été achevée en 2015 et nécessitant l'approbation de l'Assemblée générale de l'OMS avant sa publication, qui se fera entre 2016 et 2018. [21][27][28]

1. Éditions successives et évolution des classifications internationales : du DSM-III au DSM-5 et de la CIM-9 à la CIM-11.

Le DSM-III relance l'intérêt de la psychiatrie pour les ouvrages de l'APA. En effet, si les deux premières éditions du DSM n'ont pas connu le succès, à la suite des travaux de

Angst et Perris en 1966, l'*American Psychiatric Association* officialise, dans sa troisième édition de 1980, la séparation entre troubles unipolaires et troubles bipolaires. [8][13] L'apparition de nouveaux termes, compréhensibles par tous et donc favorisant la fiabilité du diagnostic, a permis au DSM-III de devenir une référence en psychiatrie. [8]

Dans l'édition révisée (DSM-III-R, 1987), une dichotomie supplémentaire est ajoutée : les troubles bipolaires sont scindés en troubles bipolaires de type I et troubles bipolaires de type II. De plus, le manuel propose que le trouble cyclothymique fasse désormais partie de l'axe I (trouble mental à part entière) et non plus de l'axe II (trouble de la personnalité). [13] En 1994, dans la quatrième édition du DSM, la définition des critères d'hypomanie permet de poser le diagnostic différentiel entre trouble bipolaire de type I (caractérisé par un accès maniaque) et de type II (épisode à la symptomatologie moins franche, ou « hypomaniaque »). [13]

Le tableau ci-dessous (*Tableau 1*) présente un résumé de l'évolution des éditions successives de la Classification Internationale des Maladies de l'OMS et du manuel de l'APA :

Date de parution en France	Édition	Modifications
1979		
	CIM-9	- Classification selon la classique dichotomie psychose – névrose ; - Glossaire de descriptions prototypiques de toutes les maladies ; - Troubles bipolaires insérés dans une partie « Psychose affective ».
1980		
	DSM-III	- Apparition du terme « trouble bipolaire » ; - Fin de la dichotomie psychose – névrose : nouvelle catégorie « Troubles affectifs » (= troubles bipolaires + troubles dépressifs) ; - Proposition de critères diagnostiques explicites (sévérité : complet ou partiel), polarité (maniaque ou dépressif), durée (> 2ans si trouble spécifique)), de symptômes identifiables et d'entretiens diagnostiques structurés ; - division en « troubles affectifs majeurs », « troubles affectifs spécifiques » et « troubles affectifs atypiques ».
1987		
	DSM-III-R	- « Troubles affectifs » devient « Troubles de l'humeur » ; - Révision des critères diagnostiques pour une meilleure cohérence du manuel ; - Possibilité de poser plusieurs diagnostics, plusieurs degrés de sévérité (léger, moyen, sévère ± caractéristiques psychotiques) et de rémission (partielle ou totale) ; - qualificatif de l'épisode : « chronique » (durée > 2 ans), « avec caractère saisonnier » ;

		- durcissement du seuil diagnostique de l'épisode maniaque : doit nécessiter une hospitalisation ou avoir un retentissement marqué sur le fonctionnement.
1992		
	CIM-10	- Révision entamée dès 1980 : fin de la dichotomie psychose-névrose (à l'instar du DSM-III) ; - Introduction du terme « troubles bipolaires » dans les classifications de l'OMS ; - Modification de la méta-structure : classification alphanumérique : Chapitre F : « troubles mentaux et du comportement », ce chapitre étant divisé en 10 sections (F1, F2, F3...), elles-mêmes divisées en 10 sous-sections (F30, F31...) puis en descriptions prototypiques ; - Trois degrés de sévérité pour les épisodes : léger, moyen, sévère ± caractéristiques psychotiques.
1994		
	DSM-IV	- Étayage des catégories grâce à des revues de littérature, études sur le terrain + Concertation avec les équipes en charge de la CIM-9 ;
2000		- Introduction de deux sous-types : troubles bipolaires de type I et troubles bipolaires de type II ;
	DSM-IV-TR	- Introduction de nouveaux critères diagnostiques (épisode maniaque : 3 ou 4 critères sur 7, sur plus d'une semaine ; hypomaniaque : 3 ou 4 critères sur 7, sur au moins 4 jours) et de nouvelles spécifications (concernant l'épisode le plus récent : avec caractéristiques atypiques, catatoniques ou début en post-partum ; et l'évolution du trouble : rémission, caractère saisonnier, cycles rapides) ; - le virage maniaque induit par une substance ou par une affection médicale générale ne permet plus de poser le diagnostic de trouble bipolaire.
2015		
	DSM-5	- Nouvelle méta-structure de la classification des troubles mentaux : division en 20 chapitres (A à V) ; - Troubles de l'humeur divisés en deux chapitres : Chapitre C : Troubles bipolaires et apparentés, divisé en 6 sous-types. Chapitre D : Troubles dépressifs ; - Approche catégorielle plus complète, inclusion de nouveaux troubles et modification de nombreux critères : ex : Critère A de l'épisode maniaque ou hypomaniaque complété par l'augmentation persistante de l'activité ou de l'énergie (en plus de l'élévation de l'humeur) ; - Recommandation : étudier la sévérité sur l'ensemble du trouble bipolaire et non plus à un moment donné ; - Suppression de l'épisode mixte qui devient une caractéristique supplémentaire des autres épisodes : « avec caractéristiques mixtes » ; - Considérations développementales et culturelles plus développées.
2016 – 2018		
	CIM-11	- Travaux sur le terrain jusqu'à fin 2015, puis résultats soumis pour validation par l'Assemblée Générale de l'OMS ; - Nouvelle métastructure : troubles mentaux et du comportement (chapitre F) devraient se diviser en 20 sous-chapitres codés par une lettre ;

		- Pas de différence majeure par rapport à la CIM-10 en ce qui concerne les troubles bipolaires : inclusion d'un épisode dépressif modéré avec symptômes psychotiques ; inclusion de spécifications supplémentaires pour mieux caractériser les troubles (symptômes anxieux au premier plan, épisode actuel péri-natal, avec caractéristiques saisonnières, avec cycles rapides, en rémission partielle) ; - Importance majeure accordée aux questions d'utilité clinique. Le but : accessibilité des données à tous les professionnels de la santé mentale (depuis les acteurs primaires aux spécialistes) et des soins partout dans le monde.
--	--	---

Tableau 1 : Éditions successives et évolution du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (APA) et de la Classification Internationale des Maladies (OMS). [13][21][27][29]

Notons que le DSM-5, qui se base sur une approche catégorielle – se rapprochant de la médecine classique et donc familière pour les cliniciens – propose également une approche dimensionnelle. [30] On entend par « dimensions » des aspects de la pathologie comme les intentions de suicide, l'anxiété, les troubles du sommeil. L'approche dimensionnelle consiste donc à évaluer la gravité de ces dimensions chez des sujets présentant une pathologie catégorisée, comme les troubles de l'humeur. [3][23] Des échelles de mesure permettent ainsi de déterminer les dimensions les plus perturbées pour un patient donné. [3]

La comparaison entre le DSM-5 et la CIM-11 n'est pas encore possible puisque cette dernière ne paraîtra qu'en octobre 2016 dans sa première version [28], mais on peut d'ores et déjà dire que les classifications auront toutes deux subi un remaniement profond de leur méta-structure, avec, notamment, une plus grande importance accordée à l'approche dimensionnelle. [27] Ceci s'explique bien entendu par l'étroite collaboration qui réunit désormais les équipes de l'OMS et de l'APA lors de la rédaction des révisions des classifications.

2. Points communs et divergences entre le DSM-IV-TR et la CIM-10, utilisation des classifications

Les dernières éditions des classifications émanant des deux agences internationales sont certes conçues pour fonctionner ensemble, mais il existe malgré tout des divergences. Les ressemblances et différences sont présentées dans le tableau suivant :

Points communs	Différences
Approche descriptive : les définitions des troubles correspondent en général à la description des	Nombres d'ouvrages : un seul tome pour le DSM-IV-TR, 4 tomes de difficultés et détails croissants (et utilisation

caractéristiques cliniques.	différentes) pour la CIM.
Approche critériologique précise (critères diagnostiques explicites) pour le DSM et la CIM (dans son livre Critères Diagnostiques pour la Recherche). Numérotation par lettres et chiffres qui précisent la hiérarchie et l'importance des critères.	Purement terminologique : par exemple, la personnalité obsessionnelle-compulsive (DSM-IV-TR) est appelée personnalité anankastique dans la CIM-10.
Modèle catégoriel : les troubles sont rangés selon les syndromes (répartition selon des critères bien définis).	Inclusion de certains troubles dans une classification mais pas dans l'autre : exemple des troubles dépressifs récurrents brefs qui sont absents du DSM mais présents dans la CIM.
	Inclusion de certains troubles dans des catégories différentes : exemple du trouble schizotypique rangé dans les troubles psychotiques dans la CIM, et appelé personnalité schizotypique et donc rangé dans les troubles de la personnalité dans le DSM.
	Subdivisions ou spécifications supplémentaires dans l'une ou l'autre classification : exemple le DSM développe les spécifications pour les troubles dépressifs, ce qui n'est pas le cas dans la CIM.

Tableau 2 : Comparaison de la CIM-10 et du DSM-IV-TR. [27]

La codification diagnostique permet de faciliter le recueil et le traitement statistique des informations. En outre, elle sert de « pont » entre les diagnostics de l'OMS et ceux de l'APA. [31] Il faut par ailleurs bien faire la différence entre les outils servant pour la recherche (notamment les critères diagnostiques pour la recherche, qui ne sont rien d'autres que des critères d'inclusion et d'exclusion pour créer des groupes homogènes de patients), et ceux pouvant servir dans la pratique.

2a. Utilisation de la CIM-10

Les troubles mentaux ne sont plus organisés grâce à leurs caractéristiques descriptives communes, ni sur la base psychose-névrose. La codification au sein de la CIM-10 est alphanumérique : elle se base sur une lettre suivie au maximum de quatre chiffres. [31] Ainsi, les troubles mentaux appartiennent à la partie F « Troubles mentaux et du comportement » de la CIM-10. [26] Ils sont ensuite divisés en 10 sections (de 0 à 9 : F0 à F9), chacune étant elle-même subdivisée en 10 sous-sections (de 0 à 9 : F90 à F99). [21] [26]

Les troubles bipolaires sont intégrés dans la section F3 de la classification (nommée « Troubles de l'humeur »), pour être ensuite spécifiés de façon de plus en plus précise : par exemple, l'épisode maniaque est codé F30 (subdivision 0 de la section F3), l'épisode dépressif F32, etc. La caractérisation peut être encore plus poussée : pour reprendre l'exemple ci-dessus, l'épisode maniaque sans caractéristique psychotique est codé F30.1,

tandis que l'épisode dépressif léger sera représenté par le code F32.0. [26]

La CIM présente les troubles mentaux sous forme de quatre livres compatibles et de richesse croissante. Le premier est en fait un glossaire abrégé à consulter rapidement pour connaître la signification des termes et codes employés. Il sert principalement pour les tâches administratives et d'archivage.

La seconde version, un peu plus complexe mais qui reste simplifiée, est destinée aux acteurs de santé primaire, c'est-à-dire essentiellement aux médecins généralistes.

Les troisième et quatrième livres servent respectivement pour la clinique et l'enseignement d'une part (livre bleu, aussi appelé *Descriptions cliniques et directives pour le diagnostic*, qui comporte les descriptions prototypiques de chaque trouble), et pour la recherche d'autre part (livre vert, ou *Critères diagnostiques pour la recherche*, qui présente les critères diagnostiques explicites pour chaque affection). [21] Une étude parue en 2011 et menée par l'Agence Mondiale de Psychiatrie (WPA : *World Psychiatric Association*) [32] a montré que deux tiers des psychiatres cliniciens préfèrent se référer à des descriptions prototypiques plutôt qu'à des classifications critériologiques.

2b. Utilisation du DSM-IV (et IV-TR)

Le DSM-IV-TR est un ouvrage qui présente plusieurs avantages, le premier étant que, se basant sur des critères diagnostiques explicites, il permet de réunir chercheurs et cliniciens. [31] Ensuite, le manuel propose une évaluation multiaxiale (autour de cinq axes), contribuant à appréhender le patient dans son ensemble : ceci aide aussi bien au choix thérapeutique qu'au pronostic de la maladie. [33] Le fait de considérer le patient dans sa globalité permet de ne pas s'intéresser uniquement à l'épisode en cours et de prendre l'évolution de la maladie dans son ensemble (polarité prédominante, saisonnalité, sévérité, etc) et d'envisager l'hétérogénéité des tableaux cliniques. [33] Cette approche multiaxiale est partiellement abandonnée dans le DSM-5. [25][29]

L'inconvénient majeur, en contrepartie, est qu'il faut un entraînement spécifique pour acquérir les compétences d'utilisation du manuel. [31]

2c. Correspondance entre les classifications de l'OMS et de l'APA

La majorité des troubles présentés dans le manuel de l'APA est associée à un code de la CIM-10. On y associe également (entre crochets) le code à quatre ou cinq chiffres de la CIM-9-MC (MC : Modifications Cliniques), qui reste la nomenclature en vigueur aux États-Unis. A la suite de ces deux codes sont annotés le nom du trouble, et les critères diagnostiques remplis par le patient. Le diagnostic peut être déterminé par l'utilisation de sous-types (codés par le 5^e chiffre de la CIM-9-MC, mais ceux-ci sont rarement utilisés, leur rôle étant de permettre d'écarter des diagnostics) ou d'être affiné par des spécifications

concernant le trouble. [31]

La correspondance des systèmes de codifications entre le DSM et la CIM n'est pas toujours parfaite et entrave parfois le bon enregistrement des données. [31] En effet, il arrive que les définitions ou les critères diagnostiques utilisés par l'OMS ou l'APA divergent significativement, ce qui fait que le code de la CIM-10 associé au trouble du DSM-IV-TR est parfois approximatif. [31]

3. Considérations critiques sur les classifications actuelles

Les classifications internationales ont le mérite d'exister et de permettre d'orienter les chercheurs et les cliniciens. Néanmoins, les auteurs sont nombreux à émettre des réserves quant à leur utilisation. D'après Angst [34], des remarques méritent d'être apportées au DSM-IV-TR. Parmi celles-ci, certaines ont été prises en compte pour la rédaction du DSM-5. Par exemple, le DSM-III introduit le terme « troubles de l'humeur », sous-entendant que le symptôme principal dans ce groupe de pathologies sera la variation thymique. Cependant, l'augmentation de l'activité et de l'énergie est une composante majeure des épisodes maniaques : dans le DSM-5, le critère A de la définition de la manie est donc complété par l'augmentation persistante de l'activité ou de l'énergie. [25][34]

Les critères du DSM-IV-TR pour les épisodes maniaques et hypomaniaques entraînent parfois l'exclusion de patients qui, par ailleurs, présentent les caractéristiques de la bipolarité (antécédents familiaux de manie, récurrence, comorbidités importantes (phobie sociale, trouble anxieux généralisé, abus de substances, personnalité *borderline*...). L'*American Psychiatric Association*, là aussi, prend en compte ces considérations dans sa cinquième édition du DSM. [25][34] D'autres interrogations, sur la logique de la classification, les spécifications concernant la sévérité des épisodes, peuvent être posées. [34]

Au-delà des questions portant sur la validité d'une partie des critères diagnostiques, des critiques sont soulevées sur la conception du DSM-5. En effet, seule l'*American Psychiatric Association* est responsable de la rédaction du manuel, et il n'existe pas de commission de contrôle externe à l'APA. A une époque, le NIMH (*National Institute of Mental Health*) qui avait déjà participé au DSM-I, s'était proposé pour remplir ce rôle une nouvelle fois, mais la suggestion n'a pas abouti. Le DSM-5, selon certains auteurs, souffre également de faiblesses méthodologiques : par exemple, les études de terrains seraient insuffisantes. [23]

Ensuite, le comité en charge du DSM-5 souhaitait remanier en profondeur la classification des troubles mentaux. Différents problèmes émergent alors. Tout d'abord, concernant la pratique clinique, le DSM-5 inclut nouvellement tout un lot de diagnostics très communs (de la crise de boulimie, en passant par les troubles mineurs cognitifs, etc). L'argument qui prévaut est que, si l'on abaisse le seuil de diagnostic d'une maladie, on pourra la détecter plus tôt, et donc réduire la gravité de l'évolution et améliorer la réponse

aux traitements. Raccourcir le délai de diagnostic semble en effet primordial, mais nous ne disposons pas à l'heure actuelle d'outils assez spécifiques pour répondre à cette attente : de fait, suivre cette voie conduirait pour l'instant à créer une population de « faux-positifs » et à produire des coûts inutiles pour la société (médicaments – tels que les neuroleptiques atypiques – parfois peu efficaces, chers, avec des effets indésirables non-négligeables). On peut considérer ce risque de surcoût d'autant plus important que ces pathologies représenteraient une manne pour les firmes pharmaceutiques. [23][35] Par exemple, le DSM-5 propose, dans son chapitre D : Troubles dépressifs, de créer la catégorie « trouble dysphorique pré-menstruel », et de supprimer le critère E correspondant à la période de deuil et entraînant l'exclusion du diagnostic. Les détracteurs du DSM se sont engouffrés dans la brèche, soulignant que le manuel présente des conditions jugées « normales » comme des « maladies ». A la décharge de l'APA, précisons qu'il a été proposé une grille d'analyse pour la personne en deuil, afin de savoir si cette phase prend une nature dépressive ou non. [29]

De plus, une transformation en profondeur de la classification entraînerait un impact important sur la recherche. En effet, si l'on modifie les critères diagnostiques sur lesquels se basent les outils scientifiques (utilisés pour la recherche clinique et épidémiologique) depuis des années, comment pourra-t-on comparer les études menées avant et après le changement et en tirer des conclusions ? Qui plus est, l'élaboration de nouveaux outils diagnostiques représenterait elle aussi un coût supplémentaire, qui ne serait pas absolument nécessaire. [23]

Suite à ces considérations, la rédaction du DSM-5 a été un temps suspendue afin de permettre une nouvelle réflexion, et la publication reportée d'un an. Une commission de surveillance a été créée et les études sur le terrain ont été reprises. [23]

A partir du DSM-III, de nouvelles éditions ont été publiées tous les sept ans environ. Ceci ne laissait pas (ou peu) le temps d'achever des études cliniques rigoureuses, les critères diagnostiques d'inclusion variant d'un DSM à l'autre, ni ne permettait de confirmer ou d'infirmer – de façon empirique – la validité des entités cliniques proposées. Ce point est néanmoins à nuancer, ces critères n'ayant pas été modifiés dans les dernières éditions, le laps de temps écoulé entre le DSM-IV-TR et le DSM-5 est bien plus long, laissant la possibilité aux études d'être achevées en toute tranquillité. [14]

On a également reproché à ces classifications de ne servir qu'aux laboratoires pharmaceutiques. En effet, pour obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et le remboursement d'un médicament, les phases cliniques qui précèdent sont longues, coûteuses, et doivent être basées sur des critères diagnostiques d'inclusion très précis : ce que proposent le DSM-IV-TR et la CIM-10... Ceci étant dit, il est aussi fondamental pour la Santé Publique d'avoir accès à des études épidémiologiques précises, validant ainsi

l'existence de ces ouvrages. De plus, les systèmes hiérarchiques ou d'exclusion catégorielle n'ont plus cours, les cliniciens se retrouvent ainsi face à des tableaux cliniques d'une extrême variabilité : les comorbidités sont acceptées, l'approche multiaxiale aussi. De ce fait, les regroupements de syndromes tels que le proposent la CIM-10 et le DSM-IV-TR sont primordiaux aux praticiens. [14]

Un des avantages de la CIM-10 et du DSM-IV-TR est qu'ils proposent tous deux un langage commun pour tous les professionnels de la santé mentale. Ainsi, les conclusions diagnostiques sont compréhensibles de tous. Néanmoins, il faut souligner que, lors des périodes de transition d'une édition à l'autre (par exemple du DSM-IV au DSM-5), le risque de confusion est important et le diagnostic porté peut ne plus correspondre si des modifications trop importantes ont été apportées. [29]

Le comité international conseillant l'OMS pour la rédaction de la CIM a proposé, lors de la révision de la CIM-10 vers la CIM-11, de conserver les critères diagnostiques explicites pour la recherche d'une part, et d'autre part de conserver une approche prototypique dans la description des pathologies afin que tous les professionnels de la santé mentale y aient accès. [21]

Ceci pose donc la question de savoir s'il faut continuer à développer les classifications critériologiques au détriment de celles prototypiques, ou, au contraire, trouver une balance entre les deux. C'est ce que suggère M.Maj dans une publication de 2011 [36], où, après avoir pesé les avantages et les inconvénients de chacune des classifications, il propose de conserver les deux. La critériologie pourrait être laissée au DSM-5 et ses révisions futures, tandis que l'approche prototypique serait rédigée par les équipes de l'OMS. La complémentarité des informations permettrait de conseiller aux professionnels de santé de se référer à l'une des classifications pour accéder aux éléments manquants dans l'autre. [21]

Le DSM-IV-TR, en proposant une critériologie précise, rend les catégories diagnostiques étroites et peu « maléables », ne permettant pas de rendre compte de la réalité clinique : les praticiens utilisaient, de fait, la sous-catégorie « non-spécifié » dès lors que les conclusions ne répondaient pas tout à fait aux critères. De plus, il n'est pas rare de retrouver des troubles concomitants, ce qui pose la question de la validité des entités proposées. [29] Ainsi, le DSM-5 intègre à sa critériologie une approche dimensionnelle avec le concept de spectre et les degrés de sévérité. Cette approche dimensionnelle est sujette à critique du fait des échelles psychométriques utilisées, les informations étant directement recueillies auprès du patient. [3][23] Le dernier DSM ajoute aussi une sous-catégorie « trouble autrement spécifié », qui permet d'élargir encore plus les catégories et laisse la possibilité aux utilisateurs du manuel de décrire des troubles ne répondant pas exactement aux critères diagnostiques retenus. [29]

Dans le DSM-5, l'approche multiaxiale (qui était proposée dans les versions précédentes des DSM mais n'était pas obligatoire pour les conclusions diagnostiques – et donc rarement complétée par les cliniciens) a été modifiée. Les axes I, II et III sont regroupés en une seule catégorie, tandis que les deux derniers (IV et V) sont tout bonnement supprimés. On peut quand même compléter les informations concernant l'environnement psychosocial, mais ceci ne représente plus un axe en soi. De ce fait, le DSM-5 est parfois présenté comme ayant une vision réductrice de la santé mentale, puisqu'il supprime – ou amoindrit – le rôle environnemental. En ce qui concerne l'axe V (évaluation globale du fonctionnement), les conclusions qu'on en tirait n'étaient pas fiables (échelle et outils psychométriques associés faibles et peu valides), son retrait n'a donc pas suscité de mécontentement. [29]

Enfin, pour le DSM-5, les experts ont tenté une refonte de la définition des dépressions mixtes, présentées de façon restreinte, malgré leur fréquence dans la pratique clinique. Malheureusement, cette refonte n'est pas innovante, et les critères diagnostiques jugés peu applicables ni « maniables » pour la pratique au quotidien. Des critères mal délimités risquent d'empêcher la recherche sur l'épidémiologie, les facteurs de risque et les stratégies thérapeutiques à développer dans les dépressions mixtes. [37]

Même si les classifications actuelles ne sont pas parfaites, du fait de la difficulté à cerner les catégories, ceci n'empêche pas de continuer à les développer en tant qu'outils utiles à la recherche clinique. [29] Pour permettre de collecter de nouvelles informations (pour introduire des changements basés sur des preuves scientifiques), le DSM doit intégrer de nouvelles catégories et encourager l'enregistrement des données centrées sur le patient (ses plaintes, en essayant de ne pas trop coller aux concepts diagnostiques). Le but, à terme, est d'éviter les faux-négatifs, même si les causes sont multifactorielles et – vu l'état actuel des connaissances – plutôt arbitraires. [34]

L'évolution des classifications des troubles de l'humeur est marquée par un effet de « pendule », pour reprendre le terme du Pr. Guelfi [14], alternant entre émiettement des formes cliniques en de nombreuses entités (courant des *splitters*), et regroupement en grands ensembles (courant des *lumpers*). A l'heure actuelle, on tend vers l'idée d'un continuum des troubles affectifs, qui s'élargit au point de vouloir réintégrer au sein du même spectre (« psychose unique ») les troubles schizophréniques et les troubles bipolaires. [14]

PARTIE II : CLINIQUE DES TROUBLES BIPOLAIRES : UNE CONNAISSANCE NECESSAIRE POUR APPREHENDER LE DIAGNOSTIC

I. Définition actuelle et généralités

1. Définition

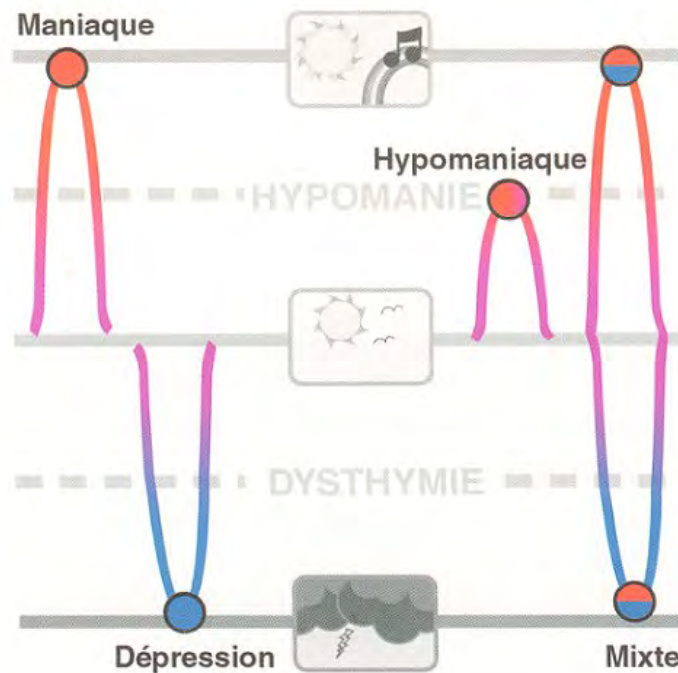
1. Généralités

Chez un sujet témoin, les oscillations de l'humeur entre un pôle positif (celui du plaisir) et un pôle négatif (celui de la tristesse et de la souffrance) ne sont que le reflet de l'engagement au sein de l'environnement et ne représentent en rien une pathologie. On ne parle de trouble de l'humeur que lorsque ces variations sont assez intenses et durables pour provoquer des effets délétères dans la vie du patient. [38]

La bipolarité représente un ensemble de troubles de l'humeur et se traduit par l'alternance d'épisodes maniaques (et/ou hypomaniaques) avec des épisodes dépressifs (majeurs ou mineurs). [4] Cette alternance est fréquente mais n'est pas obligatoire, et la succession des épisodes dans le temps varie d'un sujet à l'autre. L'existence d'un épisode d'excitation thymique isolé (phase maniaque ou hypomaniaque) permet à elle seule de diagnostiquer la bipolarité. Cependant, comme nous le verrons plus tard, l'inverse n'est pas vrai : un épisode dépressif isolé ne permet pas de conclure entre un diagnostic de trouble unipolaire et un diagnostic de trouble bipolaire. [4]

Ces phases paroxystiques affectent l'humeur du sujet, et l'une des caractéristiques principales du trouble bipolaire reste la très grande labilité thymique : le patient pourra être concomitamment euphorique, exalté, hyperactif, mais aussi profondément triste. Cette large palette réactive (de l'hyperréactivité à l'hyporéactivité) explique en partie l'hétérogénéité syndromique importante de cette entité nosographique. [4]

Bien entendu, ces épisodes ne sont ni induits par la consommation de substance psychoactive, ni par des traitements médicamenteux (corticoïdes, psychostimulants), et ils ne sont pas liés à une affection médicale générale (notamment troubles thyroïdiens). [4]



Épisode maniaque : manie (humeur anormalement élevée, expansive ou irritable) plus 3 ou 4 autres symptômes ; **Épisode dépressif majeur** : humeur dépressive ou perte des intérêts, associée à 4 autres symptômes ; **Épisode hypomaniaque** : hypomanie (humeur élevée, expansive ou irritable, moins sévère et de durée plus brève que dans la manie) plus 3 ou 4 symptômes ; **Épisode mixte** : remplit à la fois les critères d'un épisode maniaque et d'un épisode dépressif majeur.

Figure 2 : Les différents épisodes thymiques. [39]

Notons par ailleurs les définitions de *guérison* et de *rémission*, qui varient selon les modalités d'évaluation employées. Par exemple, pour la phase dépressive, la guérison correspond à une période exempte de symptômes sur une durée se situant entre 8 et 24 semaines – en fonction de l'échelle choisie. La rémission de la dépression, quant à elle, correspond à la réponse au traitement antidépresseur après 8 à 24 semaines de traitement (*Figure 3*). [30]

De plus, il ne faut pas confondre rechute et récurrence. La rechute est la réapparition de symptômes dépressifs appartenant aux critères diagnostiques – après amélioration – au cours d'un même épisode dépressif majeur (autrement dit, avant que la guérison ne soit annoncée). Les rechutes apparaissent dans les six à neuf mois après le début de la rémission. La récurrence – qui définit la récurrence – survient chez un sujet guéri, c'est-à-dire asymptomatique depuis plus d'un an. La récurrence est la succession de deux épisodes dépressifs majeurs distincts chez un même patient (*Figure 3*). [30]

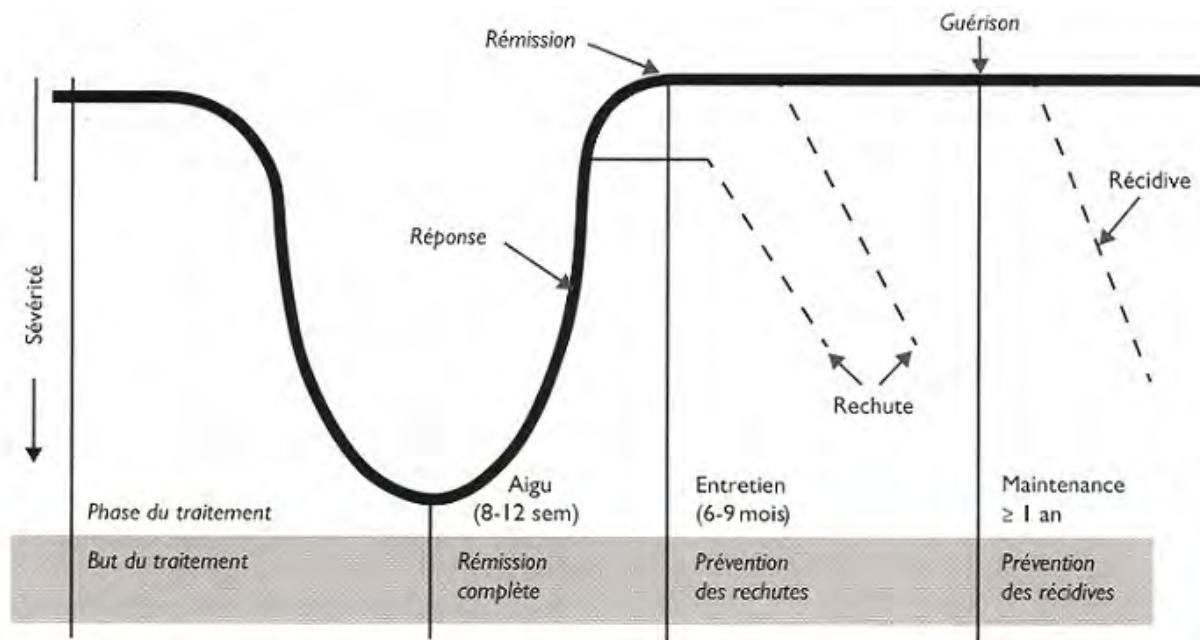


Figure 3 : Différences entre guérison et rémission ; rechute et récurrence dans le cas d'un épisode dépressif majeur. [30]

Deux paramètres importants [13]

- cyclicité – récurrence des épisodes ;
- polarité opposée des phases paroxystiques.

2. Les différents types d'épisodes thymiques

Les critères diagnostiques proposés par le DSM-IV-TR pour les épisodes thymiques associés aux troubles de l'humeur sont présentés en annexe 1.

2a. Épisode maniaque et épisode hypomaniaque

2a. 1. Épisode maniaque

« La manie est le trouble le plus typique et le plus anciennement reconnu » [6]

L'épisode maniaque est fondamental dans la maladie bipolaire puisque sa présence définit le trouble bipolaire de type I. [6]

La manie se caractérise par une élévation anormale et persistante de l'humeur pendant au moins une semaine et associe euphorie, enthousiasme permanent, irritabilité, tachypsychie (accélération des idées) et exaltation affective. [1][4][16][40] Cet état d'excitation nécessite généralement une hospitalisation en service de psychiatrie (le consentement du patient n'est pas requis) [6][40], mais cette dernière ne fait plus partie des critères nécessaires au diagnostic de manie. [6]

La manie typique est considérée comme valablement définie dans les classifications internationales (DSM-IV-TR, DSM-5 et CIM-10). [6] On retrouve dans le Manuel Statistique et Diagnostique des Troubles Mentaux un tableau qui récapitule les critères nécessaires au diagnostic : ils sont au nombre de sept, sachant que seuls trois d'entre eux sont requis pour poser le diagnostic de manie (quatre si l'humeur est de tonalité irritable). [6][40] La CIM-10 ajoute quant à elle deux critères supplémentaires possibles, celui de « l'énergie sexuelle marquée ou indiscretion », et celui de « perte des inhibitions sociales normales ». [26][40] Le DSM-5, pour sa part, propose de compléter le critère A du tableau par la mention « augmentation durable de l'activité ou de l'énergie » [6][25][41], signe que « l'activation maniaque » est la composante principale et constante de la manie, et se traduit aussi bien par l'élévation de l'humeur que par des modifications comportementales franches. [6][41] Certaines dimensions – résumées dans le tableau ci-dessous – sont présentes de façon quasi-systématique dans les épisodes maniaques. [6]

Dimension clinique nucléaire* dans la manie
Saute d'un sujet à l'autre (coq-à-l'âne)
Parle beaucoup
Agité, inattentif, distrait
Recherche le contact d'autrui
Idées de grandeur, projets irréalistes
Sexuellement préoccupé
<i>* cette dimension est présente dans les quatre formes cliniques de la manie : euphorique, mixte, dysphorique et psychotique.</i>

Tableau 3 : Dimension nucléaire de la manie. [in 41]

Cet épisode thymique, bien défini dans le temps, débute de façon rapide voire brutale (l'évolution sur plusieurs semaines est rare), les symptômes augmentant en quelques jours et entraînant une rupture nette avec le comportement habituel du patient (modifications thymique, psychomotrice, cognitive et relationnelle). Ces modifications ont des effets socio-professionnels, familiaux et financiers délétères sur la vie du patient. [4][6][40]

Il arrive que des prodromes, stéréotypés pour un patient donné, annoncent l'arrivée de l'épisode (par exemple, une courte phase dépressive, des achats exagérés...) : on parle de symptôme-signal. Ils sont caractéristiques à chaque patient, et se renouvellent à chaque rechute. [6][38]

Lors d'un accès maniaque, l'agitation du sujet augmente rapidement : ses besoins en sommeil diminuent sans impacter son énergie, il multiplie les activités, échafaude au hasard nombre de projets d'envergure (en général dans les domaines humanitaires ou religieux, où il se sent investi de mission) mais n'en mène aucun à bien. Le patient se sent totipotent

(capacité à tout réussir), heureux, et absolument pas malade. [4][38][40]

L'altération du jugement, associée à l'hyperactivité, conduit à des conséquences graves dans la vie du sujet (hospitalisation sous contrainte, problèmes financiers, familiaux...). [4][38][40]

Le patient s'habille avec des tenues extravagantes et débraillées, il rit, chante, gesticule, va et vient, déclame son propos de façon théâtrale. Il tisse des relations interpersonnelles sans discernement, et celles-ci, associées à l'exaltation sexuelle inhabituelle, peuvent le conduire à des comportements à risque et à des scandales publics (outrage à la pudeur, par exemple). [4][38][40]

La tachypsychie est révélée par une logorrhée rapide, riche en jeux de mots et rimes si le sujet est euphorique, par un discours hostile et menaçant si l'irritabilité est la tonalité thymique dominante. Le propos ne suit pas de logique particulière et les coqs-à-l'âne sont nombreux, et si le défilé des pensées est trop rapide, la parole peut devenir totalement incohérente. [4][38][40] L'accélération des représentations mentales est aussi visible par l'importante distractibilité du sujet : celui-ci est incapable de se concentrer sur les stimuli pertinents qui l'entourent, ou sur les pensées cohérentes. Cette dispersion de l'attention explique la multitude d'activités lancée par le patient maniaque sans pour autant qu'il les mène à terme. [38][40]

Outre cette dimension d'activation maniaque et de désinhibition, qui représente le « noyau » symptomatique de la manie, d'autres composantes sont associées : [4][6][41]

- le dérèglement émotionnel, traduit par une grande versatilité de l'humeur (passage d'un optimisme et d'une euphorie démesurés à la colère, l'anxiété, l'hostilité, la dépression) ;
- des caractéristiques psychotiques : hallucinations (auditives notamment) [4], délires (qui concernent environ la moitié des patients bipolaires I), mégalomanie ;
- des troubles cognitifs : trouble du jugement et manque (voire l'absence totale) d'*insight* : le patient ne se reconnaît pas comme malade et vit de façon positive cette effervescence.

Selon la prédominance de ces différentes composantes dans la symptomatologie du sujet, il a été défini des « sous-catégories » de manie. [41]

La manie pure correspond à la manie euphorique et typique. Sa reconnaissance est donc rapide puisque c'est la plus « bruyante » et la mieux décrite. [41]

La manie mixte ou dysphorique, associe, concomitamment aux composantes euphoriques, au moins deux symptômes du tableau dépressif. Elle se traduit donc par une très grande labilité thymique et le diagnostic est souvent difficile à poser, notamment si les antécédents sont absents ou inconnus. [6][41] Elle serait plus fréquente chez les femmes, ou chez les sujets aux tempéraments de polarité opposée à la manie (tempéraments dépressif

et cyclothymique). [41]

La manie irritable, où le sujet est hostile, menaçant, soupçonneux, chicanier, et présente des réactions colériques. Elle survient plus volontiers sur un terrain prémorbide irritable. [41]

Enfin, la manie psychotique, ou manie délirante, se traduit par une forte instabilité thymique et par des délires, souvent de persécution, de mégalomanie, ou à caractère mystique. [6] Elle est elle-même divisée en deux : d'un côté la manie délirante avec caractéristiques psychotiques congruentes à l'humeur, de l'autre avec caractéristiques psychotiques non congruentes à l'humeur. Elle touche plus fréquemment les hommes jeunes et ayant une consommation abusive de substances psychoactives (hors alcool). [41]

L'épisode maniaque s'inscrivant dans une pathologie chronique et récidivante, il est rare qu'il soit isolé (ces épisodes isolés ne représentent que 10% des cas) [6] : ces phases paroxystiques, dans la moitié des cas, font suite à un épisode dépressif (majeur ou non), et sont elles-mêmes fréquemment suivies par un épisode dépressif majeur. [4][6]

Sans traitement, la manie se résout spontanément en trois ou quatre mois [6][25][40], mais peut prendre beaucoup plus de temps dans certaines situations (notamment chez les sujets de plus de 50 ans). Avec traitement adapté, la résolution se produit en deux mois environ, et les symptômes sont moins intenses. La normalisation du sommeil est l'un des paramètres clés à prendre en compte pour évaluer l'évolution de la guérison. [4] Bien évidemment, la chimiothérapie ne doit pas s'arrêter à l'épisode aigu seul et doit faire office de prophylaxie à longue échéance en tant que stabilisateur de l'humeur, pour éviter les récurrences. [6]

L'épisode maniaque, avec les comportements délétères qu'il implique, entraîne des difficultés sociales, familiales et professionnelles : le sujet maniaque perd sa réputation, la confiance et la considération de ses proches, pour qui le caractère pathologique du comportement est souvent difficile à appréhender. Le sentiment de totipotence, associé à l'altération du jugement, entraîne des prises de risque inconsidérées et peut avoir des conséquences dramatiques.

Ces événements de vie négatifs ont un rôle majeur dans le comportement suicidaire et les abus de substances chez les patients bipolaires. Le traitement médicamenteux visera donc aussi à limiter ce risque de surmortalité.

Épisode maniaque

- spécifique du trouble bipolaire de type I ;
- clinique la plus typique et la plus « simple » chez l'adulte, mais tableaux

variables en fonction de la prédominance de tel ou tel symptôme ;
→ Début brutal, labilité extrême de l'humeur, exaltation, euphorie, comportement « bruyant ».

2a. 2. Épisode hypomaniaque

Contrairement à l'épisode maniaque typiquement reconnaissable par le brutal changement d'humeur qu'il entraîne, l'hypomanie se rapproche de l'état thymique habituel du patient et est donc parfois difficile à reconnaître comme étant pathologique. [42] Ceci est d'autant plus vrai qu'il existe des personnalités dites « hyperthymiques » et dont la caractéristique est une humeur élevée en permanence, sans pour autant atteindre le niveau de la maladie. [38][42]

L'hypomanie, ou « manie atténuée », présente le même tableau clinique que la manie, mais ses effets sur la vie du patient sont moins délétères. En effet, l'humeur et l'activité ne sont pas assez élevées pour provoquer un dysfonctionnement grave chez le patient ou pour entraîner son hospitalisation. [40][42] Néanmoins, le fonctionnement socio-professionnel et relationnel reste altéré par rapport à l'état habituel.

Le tableau clinique hypomaniaque rassemble les mêmes critères diagnostiques que la manie, mais avec une intensité moindre. [40][41][42] La durée des symptômes est portée à quatre jours consécutifs (au lieu de sept pour un épisode maniaque) dans les classifications internationales, bien que certains auteurs limitent cette durée à trois jours, voire moins, si la symptomatologie est fréquemment répétée dans la vie du sujet. [40][42]

Présence des symptômes cliniques d'un syndrome maniaque, typiquement	
≥ 75%	- Augmentation de l'activité ; - Augmentation de l'estime de soi, idées de grandeur ; - Plus grande communicabilité ; - Réduction du besoin de sommeil.
≤ 50%	- Distractibilité ; - Implication excessive dans des activités agréables.
Durée de 2 à 4 jours en moyenne.	
Sans signes de sévérité prononcée de l'épisode : - pas de nécessité d'hospitalisation ; - absence d'éléments psychotiques ; - absence de handicap sérieux du fonctionnement.	
Changement observé par autrui « comme si quelque chose allait mal ».	
Condition récurrente, cyclique ou intermittente.	

Tableau 4: Définition d'un épisode hypomaniaque. [in 41]

L'humeur est classiquement euphorique et enthousiaste mais peut, comme pour la

phase maniaque, fluctuer (la jovialité est typique, mais l'agressivité, l'irritabilité, ou la présence de signes dépressifs sont possibles aussi). Le besoin en sommeil est réduit, mais le sujet se sent déborder d'énergie. La distractibilité, la logorrhée sont présentes, mais, comme la fuite des idées (tachypsychie) est moins marquée, le patient maintient un niveau de cohérence et d'efficacité dans ce qu'il dit et entreprend : le discours, bien qu'accélééré, n'est pas décousu et peut être interrompu par autrui ; l'hyperactivité est visible par la multiplication des tâches effectuées et menées à bien. Le patient a une plus grande confiance en lui, le contact relationnel est plus facile. Cependant, le sujet a tendance à outrepasser les conventions sociales (négligence de la politesse, des distances, du tact), ce qui peut conduire à des difficultés d'insertion. [40][42]

La différence majeure permettant de diagnostiquer un épisode hypomaniaque au détriment d'une phase maniaque est l'absence complète de symptômes psychotiques (ni délires, ni hallucinations) : par exemple, même si le patient ressent une plus grande confiance en lui, ce sentiment ne va pas jusqu'à la mégalomanie ou l'impression de totipotence. [40][41][42]

Étant donné que le tableau clinique est moins marqué, le risque le plus important est de passer à côté du caractère pathologique de cette élévation de l'humeur. Néanmoins, la modification du fonctionnement socio-professionnel et personnel lors d'un épisode hypomaniaque existe et peut être objectivée par l'entourage (à défaut du patient qui ne se ressent pas comme malade). L'interrogatoire des proches est donc primordial pour découvrir s'il existe une rupture dans le comportement habituel du patient et confirmer le diagnostic, et s'il existe des antécédents similaires dans la vie du patient. [40][42]

Laissé à lui-même, un épisode hypomaniaque évolue, comme la manie, en quelques semaines ou quelques mois avant résolution complète. [25][40] On redoute le passage de l'élévation de l'humeur vers un état dépressif : la disparition de cet élan positif peut être très douloureuse et augmente le risque suicidaire chez ces sujets. [42]

Dans 5 à 15% des cas, l'épisode hypomaniaque évolue spontanément en épisode maniaque, faisant passer le diagnostic de trouble bipolaire de type II à celui de type I, on parle alors de patients *converters*. [14][40][42] Ce faible pourcentage de conversion montre que la stabilité diagnostique reste bonne.

Épisode hypomaniaque

- permet le diagnostic du trouble bipolaire de type II ;
- mêmes critères diagnostiques que l'épisode maniaque, mais durée plus courte, intensité moindre, pas d'hospitalisation nécessaire ;
- Évolution possible mais rare vers un épisode maniaque.

2b. Épisode dépressif majeur

Selon le DSM-IV-TR, l'épisode dépressif majeur est un tableau clinique de polarité opposée à celle de la manie. [4][40] Le symptôme principal est l'humeur dépressive (tristesse – de la morosité à la douleur morale intense –, sentiment de « vide », découragement) ou la perte d'intérêt pour quasiment toutes les activités sur une durée d'au moins deux semaines. [40]

Il est défini dans les classifications internationales par l'existence simultanée d'au moins 5 critères diagnostiques parmi une liste de 9. [1][40] Comme nous l'expliquons dans la partie sur l'utilisation du manuel de l'*American Psychiatric Association*, l'épisode peut être précisé en ajoutant des spécifications telles que l'intensité de l'épisode et son degré de sévérité, la rémission partielle ou complète, et diverses caractéristiques supplémentaires (catatoniques, mélancoliques, etc). [30] La CIM-10 rejoint en grande partie le DSM-IV-TR puisqu'elle propose dix critères diagnostiques au lieu de neuf. La classification de l'OMS considère que trois critères de rang A sont nécessaires pour poser le diagnostic : l'abaissement de l'humeur diminution marquée de l'intérêt et du plaisir, réduction de l'énergie, quand pour le DSM, seuls deux suffisent (humeur dépressive et anhédonie. [26][30][40] La CIM-10 accorde également de l'importance à la présence ou l'absence d'une symptomatologie somatique pour caractériser l'épisode dépressif, allant de l'anorexie ou la perte de poids à l'insomnie, la perte de désir sexuel, le manque de réactivité émotionnelle, le ralentissement. En effet, pour l'OMS, ces symptômes somatiques sont toujours présents dans un épisode dépressif majeur. [26][30]

Notons ici que l'accès mélancolique est certes rare, mais représente le tableau le plus grave et le plus typique des épisodes dépressifs. [38]

Le tableau ci-dessous résume les critères diagnostiques selon le DSM-IV-TR pour conclure à l'existence d'un épisode dépressif majeur :

A.	Au moins cinq des symptômes suivants doivent avoir été présents simultanément au cours d'une période de deux semaines et avoir représenté une modification par rapport à l'humeur antérieure. Au moins un de ces symptômes est soit une humeur dépressive, soit une perte de l'intérêt ou du plaisir.
	1. Humeur dépressive présente quasi-quotidiennement, toute la journée, signalée par le sujet ou visible par autrui. Traduite parfois par une irritabilité chez l'enfant ou l'adolescent.
	2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour quasiment toutes les activités, de façon quasi-quotidienne et continue, là aussi signalée par le sujet ou visible par les autres.
	3. Variation de poids importante en l'absence de régime, ou variation de l'appétit, quasi-quotidiennement. (chez l'enfant : absence de prise de poids physiologiquement attendue).
	4. Modification du temps de sommeil (insomnie ou hypersomnie) presque tous les jours.
	5. Ralentissement ou agitation psychomoteur quasi-quotidien, exprimé par le patient comme un ralentissement intérieur ou au contraire une fébrilité, et visible par l'entourage.
	6. Perte d'énergie, fatigue, quasi-quotidiennement.

	7. Dévalorisation, culpabilité excessives ou inappropriées, parfois délirantes, presque tous les jours.
	8. Difficulté de concentration, de prise de décision, quasi-quotidiennement, et exprimée par le patient ou visible pour autrui.
	9. Pensées récurrentes de mort : peur de mourir, idées suicidaires sans plan précis, élaboration d'un plan précis pour mourir, tentative de suicide.
B.	Le tableau clinique ne correspond pas à ceux d'un épisode mixte.
C.	Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une dégradation du fonctionnement socio-professionnel ou personnel.
D.	Les symptômes ne sont pas liés à la prise d'une substance (médicament, drogue...) ou à une affection médicale générale.
E.	Un deuil n'explique pas les symptômes, c'est-à-dire qu'après le décès d'un proche, les signes persistent plus de deux mois, ou s'accompagnent d'une dévalorisation, d'idées suicidaires, d'un ralentissement psychomoteur ou d'une altération marquée du fonctionnement, et parfois de symptômes psychotiques.

Tableau 5 : Critères diagnostiques de l'épisode dépressif majeur. [40]

L'épisode débute de façon lente, en quelques semaines à quelques mois. [1][4][40]
En général, l'insomnie matinale est le symptôme inaugural, mais il est possible de retrouver des prodromes, comme l'anxiété ou une dépression légère, dans les mois précédents la dépression majeure. [40]

La symptomatologie se caractérise, sur le plan psychique, par l'appauvrissement et le ralentissement des idées (bradypsychie), par des efforts de concentration inutiles, des pertes de mémoire (totalement réversibles à la guérison). A l'affaissement de l'humeur peuvent parfois s'ajouter une irritabilité démesurée par rapport à des événements sans importance ou une grande anxiété (pouvant aller jusqu'à l'attaque de panique). [40]

Le contenu des pensées est principalement pessimiste : sentiment irréaliste de dévalorisation ou de culpabilité, pouvant aller jusqu'au réel délire (le sujet se sent responsable d'événements négatifs pour lesquels il n'a en réalité aucun impact, par exemple la faim dans le monde). Des préoccupations somatiques hypocondriaques importantes sont aussi retrouvées (sphère digestive par exemple), qui peuvent orienter le diagnostic lorsque le patient n'exprime pas clairement sa douleur psychique et son désespoir. [40] Les idées de mort ou de suicide sont fréquentes et d'intensité variable (de la pensée simple à celle élaborant la façon de mourir, le lieu, etc). Le sujet dépressif majeur se voit dans l'incapacité de mettre en place une activité, et ne prend plus aucun plaisir (anhédonie) dans celles qui étaient vécues comme agréables auparavant. Le retrait social peut être un signe de cette anhédonie. [4][16][40]

Sur le plan somatique, le tableau est dominé par l'insomnie, survenant parfois au coucher, mais étant surtout retrouvée en milieu ou fin de nuit. Si le réveil matinal précoce est très évocateur (associé à une majoration de l'humeur triste) [38][43], certaines dépressions,

à l'inverse, présentent une hypersomnie (augmentation du temps de sommeil nocturne ou du sommeil diurne). Ces troubles du sommeil s'accompagnent d'une grande lassitude dès le réveil, sans rapport avec l'activité physique du sujet : toute action devient extrêmement difficile à accomplir. L'asthénie est donc totale et touche les sphères intellectuelles, motrices et relationnelles. [38][40] Des troubles digestifs (anorexie, boulimie associées à une variation parfois importante du poids du patient, constipation), sexuels (aménorrhée, diminution de la libido) et des signes neurovégétatifs (frilosité, crises sudorales) sont fréquemment associés dans la symptomatologie dépressive. Les troubles psychomoteurs vont généralement dans le même sens que l'idéation : le patient est ralenti, prostré, le regard fixe ; il limite ses mouvements au maximum, parle peu. Cependant il arrive que certaines présentations d'épisode dépressif majeur soient dominées par l'agitation du sujet : il s'agite, bouge la jambe, ne peut pas rester assis... dans tous les cas ces modifications psychomotrices doivent être observables par autrui. [4][38][40]

L'évolution d'un épisode dépressif majeur est évaluée par la réponse aux traitements médicamenteux (antidépresseurs). Cette réponse est elle-même évaluée à l'aide de deux échelles internationales, l'échelle d'Hamilton et la MADRS (*Montgomery – Asberg Depression Rating Scale*) [44]:

- les patients bons répondeurs sont ceux dont la note globale a diminué d'au moins 50% après 6 à 8 semaines de traitement ;
- les patients répondeurs partiels sont ceux dont la note globale a diminué de 20 à 50% au cours de la même durée.

La résolution complète de l'épisode survient spontanément en quatre mois minimum. Cependant il arrive (5 à 10% des cas) que l'épisode dure plus de deux ans, auquel cas on parlera d'épisode dépressif majeur chronique. D'autre part, chez 20 à 30% des patients, des symptômes résiduels persistent après l'épisode paroxystique. [40]

Épisode dépressif majeur

- ne permet pas le diagnostic différentiel entre trouble bipolaire et trouble dépressif récurrent (ou unipolaire) ;
- pôle négatif de l'humeur (tristesse, désespoir, culpabilité, dévalorisation de soi, idées de mort), patient ralenti (bradypsychie, lenteur des mouvements), silencieux. Insomnie et troubles de l'alimentation. [16]

2c. Mixité : de l'épisode mixte indépendant à la spécification « caractéristique mixte »

Par états mixtes, on entend un ensemble de tableaux cliniques où s'entremêlent des

symptômes des deux pôles thymiques. [38][40] Cette intrication, comme nous le disions dans la première partie, présentait une importance majeure aux yeux de Kraepelin, puisqu'elle était la preuve que l'association des deux pôles thymiques – au demeurant dissociés – au sein d'une même entité (la maladie maniaco-dépressive) était réelle. [12][16][17]

Les classifications internationales (DSM-IV-TR et CIM-10) présentent toutes deux l'épisode mixte comme étant une quatrième perturbation thymique (avec les épisodes maniaque, hypomaniaque et dépressif majeur). Cependant, elles ne s'accordent pas sur la définition à lui donner. [16][17] Pour le DSM-IV-TR, l'état mixte est l'occurrence simultanée des tableaux maniaques et dépressifs complets sur une période d'au moins une semaine. [16][17][40] Pour la CIM-10, la durée est portée à deux semaines, et la cooccurrence des syndromes n'est pas obligatoire : l'alternance rapide des symptômes maniaques et dépressifs (sur quelques heures) est possible. [16][17] Si l'on suit cette seconde définition, il devient très compliqué de faire la différence entre un épisode maniaque (dont l'un des critères est la grande labilité émotionnelle, passant du rire aux larmes et à l'agressivité) et un épisode mixte authentique. [17]

Qui plus est, si l'on s'en tient aux critères du DSM-IV-TR (simultanément syndromes maniaque complet et dépressif complet), la fréquence de la mixité dans la population bipolaire est grandement limitée: seuls 10% des épisodes thymiques nécessitant une hospitalisation seraient des épisodes mixtes. [12] Différentes études ont été menées et montrent que, lorsqu'on élargit le concept de mixité à des symptômes d'intensité inférieure (symptômes maniaques sub-syndromiques chez un déprimé, ou symptômes dépressifs sub-syndromiques chez un maniaque), la fréquence de la mixité lors des épisodes aigus est bien plus élevée et reflète mieux la réalité, variant de 5 à 70% en fonction des critères utilisés. [12][16][17][45] Pour conclure grossièrement : du fait de l'approche très restrictive du DSM-IV-TR, une grande proportion de patients – en phase maniaque ou dépressive – présente des symptômes de polarité opposée à l'épisode en cours, sans pour autant pouvoir être inclus dans la catégorie « état mixte ». [16]

Compte tenu de ces résultats, et du fait du diagnostic différentiel compliqué entre les épisodes thymiques (maniaque pur versus mixte notamment), le DSM-5 a modifié la classification. [25] L'état mixte comme syndrome thymique indépendant a disparu. Désormais, la mixité devient une spécification des épisodes maniaque, hypomaniaque et dépressif (on parle donc de manie mixte et de dépression mixte) dès lors qu'au moins trois symptômes de polarité opposée à l'humeur dominante sont présents (*figures 4 et 5*). [16][45]

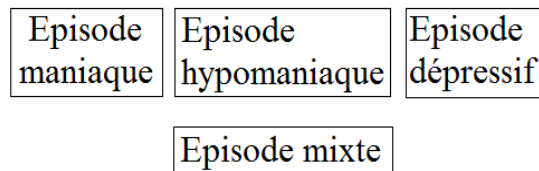


Figure 4 : L'état mixte comme épisode indépendant. [26][40]

Episode maniaque Spécification possible: "avec caractéristiques mixtes"	Episode hypomaniaque Spécification possible: "avec caractéristiques mixtes"	Episode dépressif majeur Spécification possible: "avec caractéristiques mixtes"
--	--	--

Figure 5 : Apparition d'une nouvelle spécification ; disparition de « l'épisode mixte ». [25]

On distingue classiquement la manie dysphorique de la dépression mixte. [12][38]

La dépression mixte associe les éléments classiques dépressifs (tristesse, anhédonie, pessimisme, troubles de la concentration) à des critères hypomaniaques qui auront tendance à modifier le tableau dépressif majeur. Ainsi, la tachypsychie produira un discours quasi-logorrhéique, trop abondant pour un sujet dépressif pur (les thèmes des pensées restant négatifs : idées de mort, plaintes somatiques...) ; l'excitation psychomotrice sera à l'origine d'une présentation très théâtralisée, dramatisée, rappelant la personnalité histrionique. Cette énergie hypomaniaque sera d'ailleurs utilisée aux fins suicidaires de la dépression. La tristesse peut être supplantée par l'irritabilité, l'agressivité verbale ou physique. [12][38] Les troubles du sommeil (insomnie principalement) sont également présents. [12][38][40]

Dans la manie mixte, on retrouve les critères qui définissent l'épisode maniaque : diminution du besoin en sommeil, agitation psychomotrice et activation psychique (visible par la logorrhée, notamment). [12] On peut ensuite distinguer deux formes d'états maniaques mixtes, qui nécessitent chacune un traitement rapide :

- une forme plutôt dépressive, qui sera marquée par l'alternance rapide entre exaltation et tristesse, avec l'apparition d'idées suicidaires. L'agitation psychomotrice, associée aux idées pessimistes (dévalorisation de soi, culpabilité) conduit ici aussi à un tableau de détresse anxieuse [12] ;
- une forme plutôt irritable (ou dysphorique), qui sera caractérisée par l'occurrence de symptômes tels que l'impatience, l'hostilité, l'agressivité (verbale ou physique), celle-ci pouvant être aggravée par les idées de persécution.

Deux problèmes se posent avec la mixité. Tout d'abord, étant donné qu'ils représentent une multitude de tableaux cliniques possibles, le diagnostic différentiel est souvent compliqué à poser. Par exemple, les états maniaques sont, par définition, marqués par une grande labilité thymique, mêlant à différents degrés euphorie, irritabilité, colère, tristesse, etc : il semble donc compliqué de faire la part entre manie mixte et manie pure (bien qu'il semble que le versant euphorique soit moins présent lors d'un état mixte). Les états dépressifs mixtes seront plus volontiers confondus avec les troubles de la personnalité. [12][17]

Le second problème que l'on rencontre avec les épisodes à caractéristiques mixtes est celui de leur évolution, qui reste bien plus péjorative que pour les formes thymiques pures. En effet, les dépressions mixtes seront associées à un plus grand risque suicidaire, à des hospitalisations plus longues, et à des traitements plus difficiles à instaurer. L'évolution de la manie mixte est elle aussi défavorable en comparaison à la manie pure (épisode plus long, périodes de rémission plus courtes et moins nombreuses, association à l'abus de substance ou au risque suicidaire plus fréquente, traitements complexes). [12][16][45]

En général, un épisode mixte dure quelques semaines à quelques mois avant de se résoudre spontanément. L'évolution vers un épisode dépressif majeur (rarement vers un épisode maniaque) est possible. Dans tous les cas, il s'agit d'une crise paroxystique aiguë très sévère, puisqu'elle associe les symptômes de polarité opposée, et nécessite en général une hospitalisation. [40]

États mixtes

- disparition du concept en tant qu'épisode à part entière, au profit d'une spécification « caractéristique mixte » pour les épisodes maniaque, hypomaniaque ou dépressif ;
- intrication de symptômes dépressifs et de symptômes maniaques d'intensité majeure ou à niveau sub-syndromique (concept élargi, plus proche de la pratique), d'où les prévalences dispersées (5 – 70%) ;
- difficulté du diagnostic différentiel ;
- évolution défavorable, thérapeutique complexe, risque suicidaire important.

3. Les troubles bipolaires : différentes formes

A partir des différents épisodes thymiques que nous venons de décrire, et en les associant entre eux, les classifications internationales arrivent au consensus qu'il existe trois formes de troubles bipolaires : le trouble bipolaire de type I, le trouble bipolaire de type II et

la cyclothymie. Une dernière catégorie regroupe, sous le nom de « trouble bipolaire non-spécifié » (NOS : *Not Otherwise Specified*), tous les cas ne correspondant pas exactement aux critères prévus dans les autres formes, où l'information est contradictoire. Si le trouble bipolaire de type I correspond à la forme la plus typique, les autres troubles représentent des tableaux cliniques atténués, pour lesquels il sera plus difficile de poser un diagnostic certain. [1][4][40]

3a. Trouble bipolaire de type I

Cette forme correspond à la psychose maniaco-dépressive, elle est la plus typique des troubles bipolaires. Il s'agit d'une alternance d'épisodes thymiques majeurs (dépressif puis maniaque ou inversement), en général séparés par un intervalle de durée variable au cours duquel l'humeur revient à la normale ou presque : cette phase de rémission s'appelle l'euthymie. [4]

Ces épisodes paroxystiques nécessitent une hospitalisation tant ils sont délétères sur le fonctionnement social, familial et professionnel du sujet. [4]

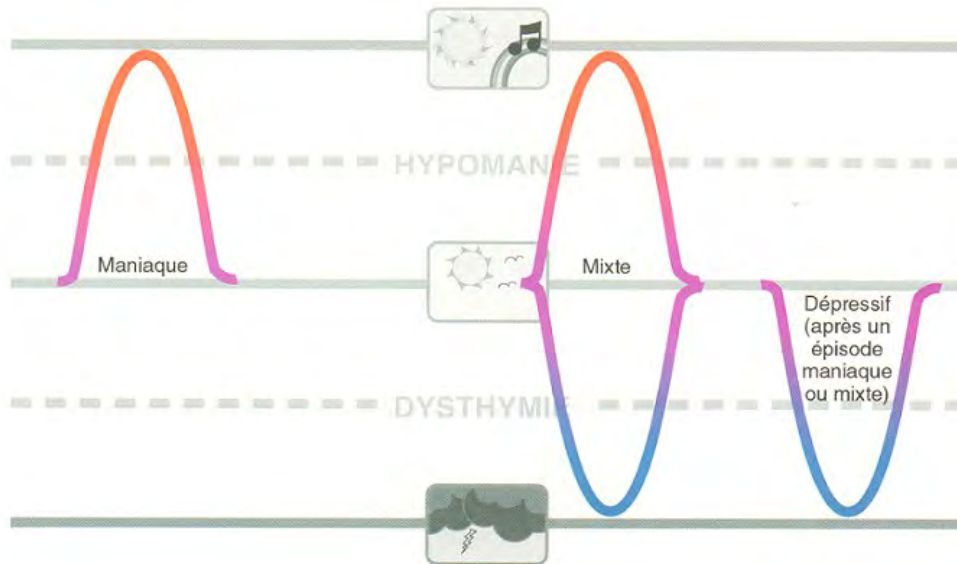


Figure 6 : Trouble bipolaire de type I. [39]

3b. Trouble bipolaire de type II

Il s'agit de la succession d'un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs et d'au moins un épisode hypomaniaque spontané (qui ne serait pas lié à la prise d'antidépresseurs). [1][4][40] Le diagnostic de trouble bipolaire de type II se fonde sur l'hypomanie, ce qui pose un problème en terme pratique : en effet, les patients bipolaires II consultent en général lors des phases dépressives et ont du mal à expliciter a posteriori si l'énergie qui les animait avant la dépression était anormale (en général, le vécu d'une phase hypomaniaque est plutôt mélioratif). L'interrogatoire de l'entourage est donc primordial pour définir si l'activité du sujet a été augmentée dans les mois précédant l'épisode dépressif majeur. [41]

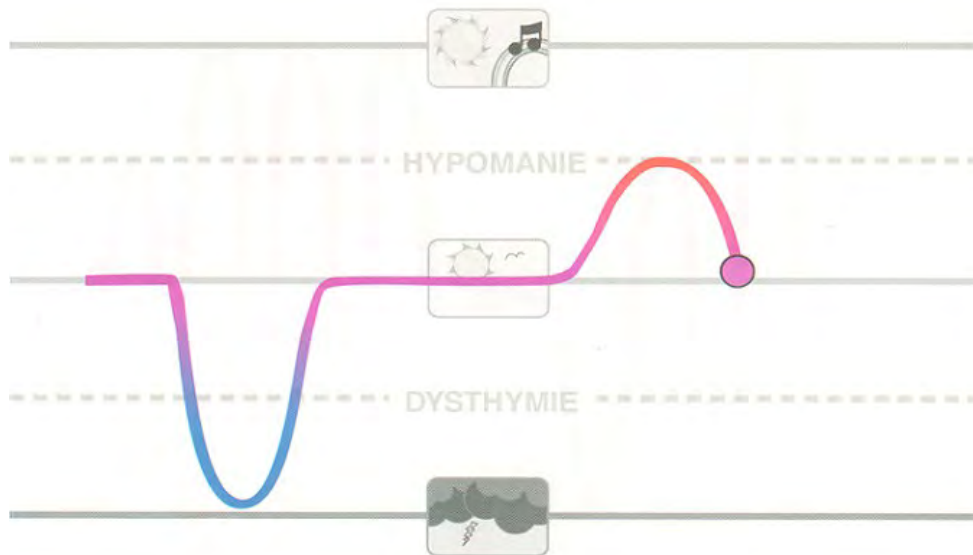


Figure 7 : Trouble bipolaire de type II. [39]

3c. Trouble cyclothymique

Il ne s'agit pas de l'occurrence d'épisode thymique majeur, mais de variations de l'humeur sur une durée d'au moins deux ans (où les intervalles de rémission ne dépassent jamais deux mois), et sans que leur intensité n'atteigne celle de la manie ou de la dépression majeure. Néanmoins, la souffrance clinique qui en découle reste significative dans la vie du sujet. [1][4][40]

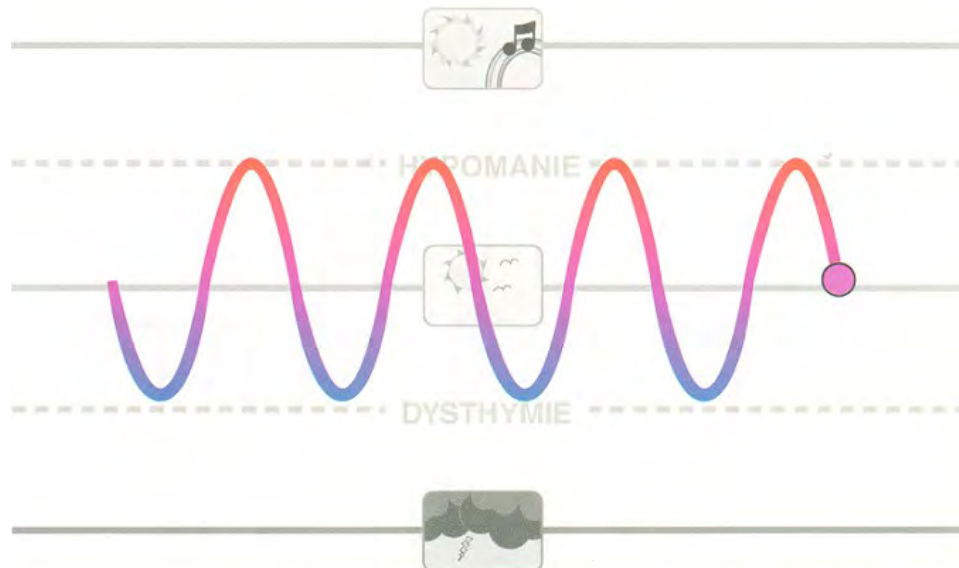


Figure 8 : Trouble cyclothymique. [39]

3d. Trouble bipolaire non-spécifié

Cette catégorie, qui permet de classer des épisodes thymiques ne correspondant pas aux critères définis pour les troubles bipolaires spécifiés, est une amorce vers ce que nous décrirons plus loin comme le « spectre bipolaire ». Elle montre en effet que les classifications

internationales sont trop restreintes face aux dizaines de tableaux cliniques possibles, et qu'il faut élargir la notion de bipolarité afin de « coller » au mieux à la réalité. [1][39]

2. Épidémiologie

1. Généralités

Le sex-ratio de la bipolarité se situe autour de 1 (autant d'hommes que de femmes atteints). [4][10][40][46][47] Ceci est particulièrement vrai pour le trouble bipolaire de type I, par contre il semblerait – comme pour le trouble unipolaire – que le trouble bipolaire de type II concerne plus de femmes que d'hommes. [40][47]

Le statut social et le lieu de résidence n'impacte pas le nombre de patients bipolaires. Ce point est important à noter car on a longtemps pensé que la bipolarité concernait essentiellement les classes sociales favorisées. Par contre, en terme de répercussions sur le pronostic, les classes défavorisées ont une évolution plus mauvaise de leur maladie : impact financier plus marqué (chômage, endettement suite à des achats pathologiques), souvent suivi par le départ du conjoint. [46]

Le risque d'être malade est de 10% quand les parents de premier degrés sont atteints, preuve d'une base génétique transmissible, corroborée par les études de jumeaux et d'adoption. [4][40][46] Cependant, cette transmission n'est pas de 100% mais de 40 à 70%, laissant sous-tendre l'existence d'autres facteurs de vulnérabilité, notamment environnementaux. Ainsi, un mauvais développement psychoactif dans l'enfance (traumatisme familial, deuil précoce, maltraitance) ou, plus tard, l'occurrence de difficultés socio-professionnelles ou d'événements stressants sont des facteurs de risque d'apparition d'un trouble bipolaire ou de ses récides. [4][46]

2. Prévalence : des chiffres à considérer avec prudence

Selon les études internationales, la prévalence du trouble bipolaire, dans sa forme typique (plus simple à étudier car plus caractéristique que les autres formes), se situe autour de 1% (entre 0,1 et 1,7% pour certains [46], 0,6 et 1,6% pour d'autres [4]) dans la population générale. [4][14][40][46][47][48]

La prévalence est très variable selon les paramètres que l'on prend en considération. Ainsi, si l'on ne s'intéresse pas seulement au trouble bipolaire de type I, mais que l'on élargit aux formes atténuées, on trouve une prévalence située entre 3 et 5% [46][48], allant parfois jusqu'à 8, 10 voire 12% de la population générale selon les études et les auteurs. [4][10][14][48]

Les variations de prévalence s'expliquent par de nombreux facteurs que l'on peut résumer dans le tableau ci-dessous (*Tableau 6*). A ceux-ci s'ajoutent également la région où l'étude est menée (si, en Europe, aux États-Unis et en Asie, les chiffres sont à peu près

équivalents, en Afrique du Nord et au Moyen-Orient, la prévalence est plus élevée) [14][47], le taux de réponses aux différentes études (il semble logique que plus l'échantillon est restreint – et donc peu représentatif de la population – plus la prévalence est basse, et inversement). [47]

Hétérogénéité des critères de définition des troubles (flagrante pour la bipolarité atténuée : pour rappel, les critères de manie et d'hypomanie listés dans le DSM-IV n'ont jamais été validés!).
Extension des critères diagnostiques (par exemple : durée seuil des épisodes : ≥ 4 jours pour l'hypomanie dans le DSM-IV et ≥ 2 jours dans les enquêtes européennes).
Expertise des enquêteurs : cliniciens vs ENC (Évaluateurs Non cliniciens).
Instruments d'hétéro-évaluation utilisés (en général moins adaptés pour la bipolarité que pour les troubles anxieux ou dépressifs) : SCID, SADS, MINI pour les cliniciens ; DIS, CIDI pour les non-cliniciens. (1)
Sélection et taille de la population.
Nombres d'interviews (isolée vs répétées).
Moment de l'interview : pendant vs loin de l'épisode dépressif.
Informations obtenues de l'entourage.

SCID : *Structured Clinical Interview Disorder* ; SADS : *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia* ; MINI : *Mini-International Neuropsychiatric Interview* ; DIS : *Diagnostic Interview Schedule* ; CIDI : *Composite International Diagnostic Interview*.

Tableau 6 : Facteurs influençant les chiffres de prévalence de la bipolarité. [47][48]

(1) L'évaluation par un tiers ou par le patient lui-même, grâce aux tests psychométriques, se heurte à différents biais qui modifient la prévalence de la bipolarité :

- le fait que les évaluations soient passées – selon le type de test choisi – par différents professionnels : cliniciens ou non-cliniciens (néanmoins entraînés à faire passer ces tests) entraîne des modifications interjuges pour ces outils. Qui plus est, les tests sont plus ou moins « rigides » (structurés ou semi-structurés) et permettent ou non à l'évaluateur d'adapter ou d'extrapoler certaines réponses du patient [47] ;
- le fait que nombre de patients n'a pas conscience du trouble ou accepte mal la pathologie est un obstacle lors de la passation des questionnaires – notamment des auto-questionnaires, qui dépendent totalement de l'*insight* du sujet. Notons que les patients bipolaires de type II sont encore plus difficilement repérables, puisque l'hypomanie n'est pas un syndrome franc. [14][47] Au-delà de ces deux points se pose également la question des biais de remémoration : ces questionnaires sont réalisés a posteriori et sans interrogatoire de l'entourage ni anamnèse. [47]

Ces prévalences disparates, obtenues à l'aide des questionnaires d'hétéro-évaluation, amènent à se questionner sur la prise en charge des patients : si certains outils tendent à sous-évaluer la bipolarité dans la population, cela signifie que des sujets bipolaires ne vont pas être diagnostiqués correctement et avoir un pronostic plus mauvais. A l'inverse,

le sur-diagnostic du spectre bipolaire expose les sujets à des traitements médicamenteux inadaptés à leur pathologie. [47]

Il est important de garder à l'esprit que l'expression de la bipolarité est grandement liée aux aspects sociologiques et culturels d'une population, et que ceux-ci diffèrent d'un pays à l'autre. [14][49] Ainsi certaines sociétés – notamment dans les pays en voie de développement – sont-elle plus sensibles aux signes positifs (agitation, excitation) de la symptomatologie bipolaire qu'aux signes négatifs (anhédonie, tristesse, retrait social...) du fait de leurs traditions et leurs croyances (mauvais œil, possession, punition divine), et consulteront donc plus volontiers lors d'un accès maniaque. Les thèmes délirants sont également teintés de ces coutumes et on retrouvera plus fréquemment des délires mystiques, mégalomanes ou de persécution dans les populations traditionnelles. A l'inverse, en Europe par exemple, ce sont surtout les symptômes dépressifs qui sont détectés et qui conduisent à la consultation d'un spécialiste. [49]

Ces différences cliniques tendent à s'estomper avec la mondialisation, l'immigration et la « migration immobile » par les nouvelles technologies (télévision, internet, etc). L'urbanisation des populations gomme aussi peu à peu les cultures traditionnelles et modifie ces symptomatologies « spécifiques ». [49] Néanmoins, le fait que certaines sociétés repèrent l'élévation de l'humeur plutôt que la dépression conduit à des taux de prévalence plus élevés, expliquant peut-être les différences de chiffres entre Europe/États-Unis et Moyen-Orient/Afrique du Nord. [47]

Troubles bipolaires [49]

- répartition mondiale ;
- 1% de la population pour le trouble bipolaire de type I, beaucoup plus (jusqu'à 12% de la population générale) si l'on élargit aux autres formes bipolaires ;
- variations de prévalence liées à de nombreux facteurs (méthodologiques, sociaux, culturels).

3. Évolution de la maladie : début, récurrence

Le premier épisode thymique, quel que soit le sexe, survient en général entre 15 et 24 ans, mais il existe des formes plus précoces ou plus tardives, allant de 17 à 40 ans. [4][40][46][47] L'âge moyen de début varie selon le trouble : il est de 18 ans en moyenne pour le trouble bipolaire de type I, de 20 ans pour le type II, et de 22 ans pour les formes sub-syndromiques. [50]

85% à 90% des patients ayant présenté un premier épisode maniaque feront des

récidives [4][40][47], la première de celles-ci survenant en général dans les deux ans suivant l'épisode inaugural. [47] La majorité des récurrences est dépressive (2,5 épisodes dépressifs majeurs pour 1 épisode (hypo-) maniaque ou mixte). La durée moyenne d'un épisode est de 4 à 13 mois, en sachant que les phases maniaques sont souvent plus courtes que les phases dépressives majeures. L'intervalle euthymique entre les épisodes est en général de 12 mois, cependant il arrive assez fréquemment (de 5 à 40% des cas) que les phases paroxystiques soient plus rapprochées : au-delà de 4 épisodes thymiques par an, on considère que le trouble est à cycle rapide. [40][47]

4. Surmortalité associée aux comorbidités et mortalité en lien avec le risque suicidaire

4a. Surmortalité associée aux comorbidités

L'espérance de vie, dans la population bipolaire avec traitement adéquat, est plus faible de huit à dix ans par rapport à la population générale. [51] Ces valeurs sont encore plus importantes chez les sujets bipolaires non-traités, notamment en phase maniaque où la prise de risque est majorée et conduit à des accidents fréquents. [46][51] Cette diminution est liée, d'une part, au risque suicidaire majeur dans les troubles bipolaires, et, d'autre part, aux comorbidités somatiques et psychiatriques. [51]

4a. 1. Comorbidités somatiques

Les pathologies somatiques associées à la bipolarité sont nombreuses et responsables d'une diminution significative de l'espérance de vie dans la population bipolaire. [46][47][52] Ainsi, elles sont à l'origine d'une surmortalité en population bipolaire de 35 à 50% par rapport à la population générale [51], et la mortalité prématurée naturelle est quasiment doublée en population bipolaire, comparativement à la population générale. [47] [51]

Parmi les principales comorbidités somatiques, on retrouve en premier lieu les pathologies cardiaques (troubles cardiovasculaires, hypertension artérielle), cérébrovasculaires, mais également le syndrome métabolique, le diabète, l'obésité et les troubles endocriniens, notamment thyroïdiens. [46][47][51][52] Ainsi, les pathologies cardiaques apparaissent en moyenne 14 ans plus tôt dans la population bipolaire que dans la population générale. D'autres pathologies somatiques, comme la migraine, les troubles du sommeil, la sclérose en plaque ou encore les infections à VIH ou VHC sont également plus fréquentes chez les sujets bipolaires, mais restent encore assez méconnues. [51]

Outre le danger que ces différentes pathologies représentent en elles-mêmes, plusieurs études ont constaté qu'elles étaient également des facteurs aggravant de la bipolarité. Ainsi, pour exemple, le diabète grève l'évolution du trouble bipolaire, en augmentant la fréquence des cycles rapides et des hospitalisations. [51]

Il est important de noter que de nombreux troubles somatiques sont d'origine

iatrogène et ne sont en fait que des effets indésirables des différents traitements possibles dans la bipolarité : des suivis réguliers seront donc nécessaires à toute instauration de chimiothérapie. [51]

4a. 2. Comorbidités psychiatriques

« La comorbidité constitue un exemple des nombreux pièges qui compliquent l'accès au diagnostic (« l'arbre qui cache la forêt »). » [10]

On constate l'association de comorbidités psychiatriques aux troubles bipolaires dans 75% des cas. [47][53][54][55][56] Parmi elles, on retrouve l'abus de substances psychoactives (alcool, drogues, mais aussi médicaments), les troubles anxieux (anxiété sociale, troubles obsessionnels-compulsifs, attaques de panique) et les personnalités pathologiques (*borderline* par exemple), les troubles du comportement alimentaire (anorexie, boulimie, cette dernière étant en lien avec l'obésité). [14][46][47][48][54] L'usage pathologique de substances psychoactives expliquerait à lui seul le comportement antisocial des patients bipolaires, et les conséquences aggravées de ces comportements (criminelles et médico-judiciaires). [46]

Ces comorbidités aggravent l'évolution et le pronostic de la maladie [14][46][47][48][54] pour plusieurs raisons : elles masquent la reconnaissance précoce du trouble bipolaire en en modifiant la symptomatologie (par exemple les comportements addictifs augmentent la fréquence de la mixité au détriment de la manie pure [48]), elles interfèrent avec la réponse aux traitements normothymiques (par exemple la coexistence d'un trouble anxieux au cours d'un épisode maniaque diminue l'efficacité des sels de lithium [48]), et, notamment dans le cas de l'abus de substance, elles pourraient faire partie des facteurs déclenchants des récurrences. [46]

Par ailleurs, il existe une relation linéaire entre le nombre de comorbidités psychiatriques associées au trouble bipolaire et le risque suicidaire dans cette population : plus il y a de troubles psychiatriques comorbides, plus le risque suicidaire est élevé. [54][56] Par exemple, l'association à la bipolarité d'une personnalité pathologique (*borderline* notamment) et/ou d'un comportement addictif (alcoolisme) entraîne un risque élevé de suicide violent. [14]

4b. Risque suicidaire en population bipolaire

« Le trouble bipolaire est considéré comme le diagnostic psychiatrique le plus souvent associé avec le comportement suicidaire » [in 14]

Le risque suicidaire est multiplié par 20 à 30 dans la population présentant un épisode dépressif majeur caractérisé : 15% des sujets dépressifs décéderont par suicide ;

60% des suicidés présentaient une dépression. [30]

Le taux de mortalité dans la population bipolaire, sans traitement, est deux à trois fois plus important qu'en population générale, en lien notamment avec les tentatives de suicide [4] : le taux de suicide abouti dans la population bipolaire est 15 à 30 fois plus important qu'en population générale [10][16][47][54][55][56], et on pense que les troubles de l'humeur (unipolaire et bipolaire) sont responsables de deux tiers des décès par suicide. [46] On estime que 25 à 50% des patients font au moins une tentative de suicide au cours de leur vie. Parmi eux, 10 à 20% en meurent. [10][47][52][54][55][56]

Le risque léthal des tentatives de suicide dans la population bipolaire est très élevé, le ratio du nombre de tentatives de suicide sur le nombre de suicides aboutis étant de 3,9 dans ce groupe de sujets (plus le ratio est proche de 1, plus la probabilité que la tentative de suicide aboutisse au décès est importante). En population générale, ce rapport n'est que de 20 à 40 (*figures 9 et 10*). [54][55] Ce ratio s'explique par les méthodes utilisées, plus violentes qu'en population générale (pendaison, utilisation d'une arme à feu nécessitant une hospitalisation en service de réanimation). [55]

$$\text{En population bipolaire : } \frac{\text{Nombre de TS}}{\text{Nombre de SA}} = 3,9$$

TS : Tentatives de Suicide ; SA : Suicides aboutis

Figure 9 : Rapport présentant le risque léthal des tentatives de suicide en population bipolaire. [54]

$$\text{En population générale : } \frac{\text{Nombre de TS}}{\text{Nombre de SA}} = 20 \text{ à } 40$$

TS : Tentatives de Suicide ; SA : Suicides aboutis

Figure 10 : Rapport présentant le risque léthal des tentatives de suicide en population générale. [54]

Ces tentatives de suicide sont plus fréquentes dans les premières années du trouble [47][54], du fait de l'erreur diagnostique et du traitement inadapté lors des épisodes inauguraux. La précocité d'apparition de la maladie est également un facteur aggravant du risque suicidaire. [54]

Le nombre élevé de suicidants en début de maladie semble particulièrement vrai dans le cas des troubles bipolaires de type II, où la méthode employée serait plus violente [47][54] et où la symptomatologie hypomaniaque passe souvent inaperçue : l'erreur diagnostique qui en découle conduit à l'absence de couverture pharmacologique thymorégulatrice, et à la prescription d'antidépresseurs (induisant virages maniaques et cycles rapides). [48]

Les variations thymiques représentent également un facteur de risque de suicide, que ce soit le retour à l'euthymie, la cyclicité rapide ou l'apparition d'un nouvel épisode. Bien évidemment, la polarité de celui-ci joue un rôle majeur : 90% des tentatives de suicide se produisent lors d'un épisode dépressif majeur et seulement 10% en phase maniaque (où,

auquel cas, des caractéristiques psychotiques ou mixtes sont souvent associées). [10][54][56] Les épisodes à caractéristique mixte favorisent également le passage à l'acte, puisqu'ils peuvent associer agitation psychomotrice et idées suicidaires. [54][56] Si l'instabilité de l'humeur augmente le risque suicidaire, et sachant que les antidépresseurs peuvent induire des virages thymiques, des cycles rapides ou des états mixtes, il semble logique que leur prise soit délétère pour un patient bipolaire.

5. Aggravation du pronostic

Les comorbidités psychiatriques grèvent le pronostic en accentuant la fréquence des récurrences et modifiant la symptomatologie clinique. Elles représentent donc un problème majeur. Le retard diagnostique qui découle de cette modification clinique est particulièrement délétère pour le patient : le traitement thymorégulateur adapté est instauré tardivement et ne permet pas une évolution favorable de la maladie. [14][46]

On estime qu'un tiers des dépressifs majeurs (unipolaires) a un diagnostic faux et présente en fait des critères de bipolarité (plutôt de type II). [10][47][48][52] Il faut également avoir à l'esprit que la dépression majeure est l'épisode inaugural dans la moitié des cas de troubles bipolaires [52][55], il est donc primordial de savoir repérer les différences entre les dépressions unipolaires et bipolaires.

Pour environ un tiers des patients, le délai de reconnaissance du trouble (équivalent au retard diagnostique, c'est-à-dire la durée entre les premiers symptômes de la maladie et le diagnostic correct de bipolarité) est supérieur à cinq ans, et nécessite la consultation de trois à cinq médecins. [47][52][54]

Le retard de prise en charge (c'est-à-dire la durée entre les premiers symptômes et la mise en place du traitement thymorégulateur adapté) est de dix ans en moyenne. [10][46][48][52]

Les raisons et l'impact du retard diagnostique dans le trouble bipolaire, lié notamment au diagnostic différentiel avec la dépression récurrente, seront repris de façon plus détaillée dans la *Partie II.II.2. Trouble unipolaire ou trouble bipolaire ?*.

Retard diagnostique = temps entre le début des symptômes et la recherche d'aide médicale + temps entre le premier contact avec le spécialiste et le diagnostic de la bipolarité. [57]

6. Morbidité et aspects médico-économiques : le paradoxe des troubles bipolaires

« 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. » [53]

Évaluer l'impact d'une pathologie sur la société ne consiste pas seulement à quantifier la masse monétaire mise en jeu : il s'agit aussi d'appréhender l'énergie et l'investissement nécessaires pour améliorer la qualité de vie du patient et de ses proches d'une part, et pour diminuer le handicap social lié à la bipolarité d'autre part (diminuer l'absentéisme et la désinsertion professionnels, notamment). [46][53]

Les troubles bipolaires représentent un ensemble de pathologies qui demande beaucoup à la société, tant en terme de coûts directs (la consommation de soins, c'est-à-dire les frais de prises en charge ambulatoires et hospitalières et les frais chimiothérapeutiques avec les suivis biologiques qui s'imposent) qu'en terme de coûts indirects (c'est-à-dire le handicap social que provoque la maladie, avec les frais d'indemnisation éventuels, la perte de productivité professionnelle, les arrêts de travail, et les potentielles conséquences médico-judiciaires voire criminelles qu'entraîne la bipolarité). [4][46][53]

La consommation de soins pour les troubles bipolaires en France et dans le monde est assez méconnue et difficile à évaluer. [46][53] En effet, les variables sont nombreuses : il y a peu d'études, réalisées avec des méthodologies et des critères d'inclusion différents, et dans différents contextes (pays, système de soins différents, évolution des modalités de prise en charge, nouveaux traitements, variations monétaires...). Les comorbidités ajoutent à la difficulté en masquant le trouble et en différant son diagnostic. [53] Il faut ainsi rester prudent quant aux conclusions que l'on peut tirer de ces études.

Parmi toutes les données que l'on peut extraire des études médico-économiques du trouble bipolaire, il ressort malgré tout une tendance commune à toutes les régions et périodes étudiées [53] :

- le coût global est très important : aux États-Unis, en 2009, une étude a évalué que, pour les troubles bipolaires de type I et II, la somme des coûts directs et indirects était de 30,7 à 120,3 milliards de dollars par an. [58] Une étude plus ancienne, toujours aux États-Unis, estime qu'un patient bipolaire est en contact avec les institutions de santé ambulatoire 14,7 fois par an en moyenne. [46] En France, le coût annuel de la bipolarité est estimé à plus de 10.000 euros par patients. [52]
- la répartition de ce coût est sensiblement la même (*figure 11, tableau 7*) [52][53] :
 - coûts directs : 20 à 25% des dépenses, elles-mêmes divisées en coût des traitements médicamenteux, soins ambulatoires, et hospitalisations.
 - coûts indirects : 65 à 75 – 80% des dépenses.

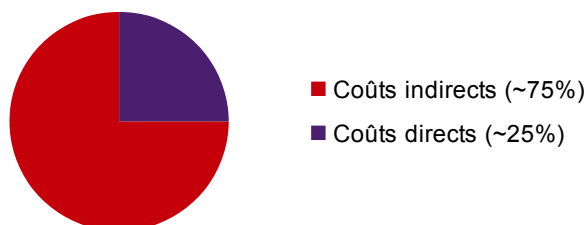


Figure 11 : Coûts directs et coûts indirects liés aux troubles bipolaires. [52][53]

Coûts directs	Coûts indirects
Répartition des dépenses directes : Soins ambulatoires (~25%) Traitements psychotropes (~5-8%) Hospitalisations (~60-80%) Notons ici que les dépenses pour les hospitalisations sont les mêmes pour tous les pays, en terme de ratio, et ceci malgré les variations de coût d'une journée d'hospitalisation en fonction des pays. [53] Le coût des traitements médicamenteux se divise comme suit [53] Antipsychotiques (~75%) Thymorégulateurs (~10%) Autres (ECT...)(~15%) Les dépenses directes en lien avec les chimiothérapies s'expliquent par le prix de ces molécules (et par l'absence, bien souvent, de génériques), d'une part, et d'autre part par les suivis biologiques qui doivent être mis en place lors de l'administration de tels traitements (NFS (Numération Formule Sanguine), concentration en principe actif dans le	La bipolarité a des conséquences socio-professionnelles lourdes. [10][47][52][53] Dans la population bipolaire, plus de la moitié (les chiffres vont jusqu'à 75%) des patients divorcent, 60% sont en instabilité professionnelle, et 55% ont des difficultés financières. [52] <u>Impact de la bipolarité sur l'évolution professionnelle :</u> En comparaison avec la population générale : • taux de chômage multiplié par 4 [53] ; • nombre moyen d'arrêts de travail d'une durée supérieure à deux semaines multiplié par 3 à 5 [53] ; • moindre augmentation du statut professionnel (pour exemple, en Allemagne, on estime que seuls 30% des sujets bipolaires sont employés à leur niveau de compétences à temps plein). [53] En comparaison avec la population unipolaire : • en moyenne, on estime les jours de travail perdus par an et par patient à deux mois pour les troubles bipolaires

sang...). [53] Néanmoins, malgré ce coût, on sait depuis longtemps que la prise en charge par lithium divise l'ensemble des coûts directs de moitié (si la prise en charge est bonne, il y a moins besoin d'hospitalisations, notamment), puis, par lien de causalité, réduit les pertes indirectes de façon significative quand le traitement du patient est stabilisé. [52][53]	(environ 27 jours/an d'absentéisme et 35 jours/an de présentéisme), contre un mois pour les troubles unipolaires (environ 8 jours/an d'absentéisme et 18 jours/an de présentéisme). Le présentéisme correspond aux journées travaillées mais où la productivité a été moindre. [47][53] <u>Impact de la bipolarité sur la vie personnelle</u> [47] : • Célibat : 32% dans la population bipolaire contre 15% dans la population témoin (au même âge) ; • Divorce : 45% pour les bipolaires, contre 10% en population témoin.
---	---

Tableau 7 : Répartitions respectives des coûts directs et indirects. [47][52][53]

- Les résultats sont souvent discutés et considérés comme sous-évalués (en raison notamment d'un biais d'inclusion : les patients inclus dans les études sont en général plus observant que les autres et sont donc moins à risque de rechute). [53]

Le paradoxe des troubles bipolaires réside dans cette constatation : la diminution des coûts directs et indirects passe par des investissements de santé publique. En effet, améliorer le pronostic, par un dépistage et une prise en charge précoces, et améliorer l'observance, par un suivi adapté (coordination médecin – patient, psychoéducation, hôpital de jour, structures spécialisées...) permettra très probablement de réduire l'impact médico-économique de la bipolarité, ne serait-ce que par la diminution du nombre d'hospitalisations lorsque le suivi est régulier. [53]

Conclusion → prévalence variable selon les études ; → sex-ratio autour de 1 ; → surmortalité en lien avec les pathologies somatiques associées et avec les comorbidités psychiatriques ; → morbidités socio-professionnelles et personnelles importantes, avec des coûts élevés pour la société ;
--

→ observance, suivi et diversification des alternatives thérapeutiques : rôle majeur dans la diminution des coûts directs (moins d'épisodes thymiques donc moins d'hospitalisations) et des coûts indirects (réinsertion professionnelle possible et augmentation de la productivité). [53]

II. Diagnostics différentiels ou continuum ? Des limites diagnostiques floues

1. Troubles bipolaires et schizophrénie : un retour à la psychose unique ?

1. Rappel historique, remise dans le contexte.

Pour rappel, on considère que c'est Kraepelin, en 1896, qui est à l'origine de la dichotomie schizophrénie – troubles de l'humeur (appelés alors démence précoce et maladie maniaco-dépressive) en fonction de la symptomatologie et du cours évolutif du trouble. Il s'inspirait en fait des travaux de Griesinger (1845, qui séparait troubles des affects et troubles des idées), et – surtout – de Kahlbaum (1863, qui séparait *vesania* (schizophrénie) et *vecordia* (troubles bipolaires) sur la base de l'évolution et du pronostic). La classification de Kraepelin prime sur les autres et inspire les classifications internationales actuelles pour différentes raisons. [7][59]

Tout d'abord, elle est bien plus simple que celles proposées par ses prédécesseurs et permet donc aux cliniciens de classer facilement des situations symptomatologiques complexes. De plus, elle permet de bien différencier les sous-types de schizophrénie et de troubles bipolaires. [7]

Ensuite, en l'absence de critères diagnostiques spécifiques (imagerie, tests de laboratoire...), il a été nécessaire de se baser sur des approches cliniques, évolutives et familiales (antécédents familiaux) pour valider les entités diagnostiques. Ces critères correspondent à ceux utilisés par Kraepelin dans sa classification. [7]

Enfin, raison principale, il a été démontré au cours d'études d'agrégation familiale que les parents de patients bipolaires ou schizophrènes étaient à risque pour la bipolarité et la schizophrénie respectivement. Mais, à partir de 1982 [7] la démonstration de l'existence d'une co-agrégation des deux troubles dans les familles commence à poser la question du lien entre les deux entités et à mettre à mal la dichotomie.

2. Difficultés rencontrées lors du diagnostic différentiel

La schizophrénie et les troubles bipolaires sont des pathologies complexes et multifactorielles. Si leurs définitions respectives se basent sur des critères cliniques sensés guider le diagnostic [26][40][59], il n'en reste pas moins qu'il n'existe pas de symptôme pathognomonique à l'un ou l'autre trouble, et qu'il existe une imbrication importante des signes psychotiques et thymiques au sein des deux entités (par exemple : on peut retrouver des symptômes schizophréniques de premier rang selon Schneider chez un patient bipolaire

avec caractéristiques psychotiques ; et on retrouve aussi bien des composantes dépressives chez les patients schizophrènes). Qui plus est, l'un des critères sur lesquels repose la dichotomie n'est finalement pas si discriminant : les études ont montré que le cours évolutif (critère cardinal avec la symptomatologie) de la maladie n'était pas obligatoirement délétère dans la schizophrénie et positif dans le trouble bipolaire : il arrive que des patients bipolaires aient une évolution très négative de leur trouble, quand certains sujets schizophrènes évoluent favorablement. [59]

De fait, lors d'un premier épisode psychotique (quand le clinicien n'a pas encore accès aux antécédents familiaux, ni à l'évolution du trouble puisqu'il s'agit de l'épisode inaugural), il est très compliqué de poser le bon diagnostic d'entrée de jeu, à cause de ce chevauchement symptomatique important. La dichotomie en est remise en question (si l'on base la séparation sur la clinique alors que celle-ci n'est que faiblement spécifique, on peut douter de sa validité) et certains auteurs proposent un continuum entre les deux entités plutôt qu'une distinction nosographique. [59]

2a. Bases cliniques pour le diagnostic différentiel

Les études de similarités et de différences cliniques sont cruciales, notamment lors d'un épisode inaugural, car elle permettent d'orienter « rapidement » le diagnostic dans la bonne direction et ainsi de mettre en place une stratégie thérapeutique adaptée précocement. [59] Même si la frontière entre les deux troubles semble floue, on peut noter quelques différences symptomatiques qui peuvent guider le clinicien dans son diagnostic :

- dans la schizophrénie, lors d'un épisode psychotique inaugural, on retrouve plus de symptômes négatifs primaires et de troubles du cours de la pensée (ces symptômes étaient déjà considérés comme principaux dans les classifications de Kraepelin et de Bleuler) : ces signes sont assez spécifiques et ont une bonne valeur prédictive d'évolution vers la schizophrénie. Attention, si ceci est vrai pour les symptômes négatifs, l'inverse – concernant les signes positifs – est faux : ces symptômes ne permettent pas de discriminer la bipolarité de la schizophrénie. Le début du trouble schizophrénique est beaucoup plus insidieux que dans la bipolarité, qui apparaît de façon brutale [59] ;
- une entrée brutale dans la maladie et une durée de la psychose sans traitement (*duration of untreated psychosis : DUP*) plus courte orientent plutôt vers la bipolarité. De façon moins consensuelle, d'autres prédicteurs de diagnostic de troubles bipolaires sont parfois évoqués : la présence de comorbidité addictives, une meilleure réponse aux antipsychotiques, ou encore un âge d'entrée dans la maladie plus tardif. [59]

Évidemment, des biais sont retrouvés lors du diagnostic au moment du premier

épisode psychotique : le statut social du patient et, deuxièmement, les habitudes diagnostiques du clinicien. Ceci apporte un intérêt supplémentaire à l'étude des antécédents familiaux puisqu'ils vont aider le psychiatre à mieux orienter le diagnostic. [59] Plus tard, d'autres composantes comme le cours évolutif du trouble, la réponse aux traitements ou les antécédents personnels apporteront des réponses complémentaires dans le sens du diagnostic initial ou orienteront vers une autre catégorie nosographique. [59]

→ le diagnostic différentiel se base uniquement sur la clinique, l'anamnèse et les antécédents familiaux.

Sachant la difficulté diagnostique qui se pose entre ces deux entités lorsqu'on ne se base que sur des variables cliniques, il est normal que la recherche tente désormais de s'appuyer sur la découverte de biomarqueurs. Selon la définition de l'Inserm : « Un biomarqueur est une molécule (enzyme, hormone, métabolite ...), voire un type de cellule, dont la présence ou la concentration anormale dans le sang ou les urines signale un événement ou un statut physiologique particulier. » [60]

Dans un premier temps, ces biomarqueurs devaient servir à identifier les mécanismes physiopathologiques mis en jeu dans la schizophrénie et les troubles bipolaires. Plus tard, les chercheurs ont pensé que, si l'on arrivait à découvrir des biomarqueurs avec une bonne validité intrinsèque (sensibilité, spécificité pour chaque trouble, et valeur prédictive positive (VPP)), cela permettrait de diagnostiquer précocement la maladie ou, à défaut, d'apporter des informations sur le pronostic du trouble et son évolution. [59] Les nouvelles connaissances portant sur le génome ou le protéome permettent de tenter de trouver de nouveaux biomarqueurs. Ceux-ci, s'ils sont valides, donneront la possibilité de dépister les pathologies, d'une part, et d'orienter la prise en charge vers des thérapies individualisées d'autre part. [61]

3. Confirmation ou infirmation de la dichotomie kraepelienne ?

Au cours du dernier siècle, la dichotomie troubles bipolaires – schizophrénie a été malmenée à plusieurs reprises :

- apparition de l'entité « trouble schizo-affectif », correspondant à des patients dont la clinique est à cheval sur les troubles bipolaires et sur la schizophrénie [7][25][40] ;
- création d'une dichotomie dans la dichotomie : la catégorie des troubles de l'humeur se sous-divise elle-même en troubles bipolaires de type I et II [7] ;
- remise en cause du critère de l'évolution (l'un des validateurs sur lesquels se base la séparation des deux entités). Comme nous le disons, l'évolution n'est pas toujours favorable pour la bipolarité et défavorable pour la schizophrénie, l'inverse est aussi possible. [7][59] Ceci explique que Schneider a basé sa dichotomie non plus sur

l'évolution mais sur les critères diagnostiques de premier rang [7] ;

- plus récemment, des concepts comme les modèles du continuum, du spectre bipolaire [7][39] ou encore des troubles psychotiques brefs (et donc cycliques) ont fini de remettre en cause la séparation des troubles psychotiques et des troubles de l'humeur. [7]

Les études épidémiologiques et de recherches de biomarqueurs vont également dans le sens d'un questionnement important sur la validité de la séparation entre les deux entités nosographiques.

3a. Études épidémiologiques

L'épidémiologie remet en cause la dichotomie et l'étanchéité entre schizophrénie et troubles bipolaires (voire même trouble de l'humeur au sens large, du fait de l'association fréquente entre dépression et symptômes schizophréniques). [7] En effet, les symptômes thymiques et psychotiques ne sont pas du tout spécifiques à l'une ou l'autre catégorie : des symptômes thymiques sont retrouvés en moyenne dans 40 à 70% des cas chez les sujets schizophrènes, et les symptômes psychotiques ont une fréquence évaluée de 50% chez les sujets bipolaires. [7] La dépression et la schizophrénie représentent deux entités grandement comorbides, notamment après un épisode psychotique où l'accès dépressif est très fréquent. De plus, les symptômes dépressifs sont présents dans 50% des cas au cours de l'épisode psychotique inaugural. Enfin, environ 15% des patients schizophrènes décèdent par suicide, quand les tentatives d'autolyse sont estimées à 50% sur la vie entière. [7][62] Comme le résume F. Schürhoff [7] : « l'anxiété situationnelle et la dépression sont des symptômes prévalents dans les prodromes schizophréniques et les meilleurs prédicteurs d'une transition psychotique ».

Qui plus est, il existe une instabilité diagnostique dans les premières années de la pathologie : 15 à 30% des patients diagnostiqués schizophrènes en premier lieu seront plus tard – le plus souvent – rediagnostiqués bipolaires, et inversement. [63] Après plusieurs années d'évolution du troubles (donc, avec connaissance des antécédents familiaux, de la réponse au traitement, de la symptomatologie, etc) la stabilité diagnostique du trouble bipolaire est bien plus importante que celle de la schizophrénie, laissant penser que les deux catégories nosographiques sont bel et bien distinctes. [59]

Au-delà de ces considérations macroscopiques, on peut désormais s'appuyer sur des études biologiques afin de continuer à développer la recherche des liens entre les deux entités.

Des études épidémiologiques portant sur les marqueurs de vulnérabilité (anomalies physiques mineures, anomalies des dermatoglyphes, élargissement des ventricules

cérébraux, complications durant la grossesse, infections prénatales, saisonnalité des naissances...) ont montré que ces facteurs de risque étaient croisés entre les deux entités diagnostiques et n'étaient pas spécifiques à l'un ou l'autre trouble. [7] Ces recherches ne permettent pour l'instant pas d'affirmer ou d'infirmer la dichotomie.

3b. Apport de la recherche de biomarqueurs

3b. 1. Études génétiques et de biologie moléculaire

Les études d'épidémiologie génétique portent principalement sur les études de jumeaux. Nous disions que, dès 1982, l'étude menée par Gershon *et al.* [64] a montré la co-agrégation des deux troubles dans les familles. Cette découverte a été, dans le même temps, appuyée par une étude portant sur des triplets (deux étant schizophrènes, le troisième bipolaire). Par la suite, l'ensemble des études portant sur les familles de jumeaux a démontré la co-agrégation des deux entités, et l'hypothèse formulée a été qu'il existait des facteurs de vulnérabilité génétiques spécifiques à la schizophrénie, spécifiques aux troubles bipolaires, et que d'autres étaient communs à la schizophrénie, au trouble schizo-affectif et au trouble bipolaire. A noter que le trouble schizo-affectif est fréquent aussi bien dans les familles dont les sujets sont schizophrènes que dans celles où les personnes sont bipolaires, et, inversement, la schizophrénie ou la bipolarité surviennent très fréquemment dans les familles schizo-affectives. [7]

Les études de biologie moléculaire (se basant sur des études d'association pangénomiques (ou WGAS : *Genome-Wide Association Study*) couvrant l'ensemble du génome et permettant la recherche de polymorphismes fréquents mais de faible pénétrance, ou se basant sur des études des CNV (*Copy Number Variations*) nouvellement acquises, variants plus rares mais dont la pénétrance est plus forte [65]) vont aussi dans le sens de la co-agrégation des deux entités plutôt que dans le sens de la dichotomie : il existerait des gènes de vulnérabilité communs aux deux troubles (les études de liaison génétique ont montré que les mêmes régions chromosomiques pouvaient être impliquées dans les deux, et ces régions chromosomiques comportent des gènes candidats associés aux deux pathologies). [7] Ces découvertes sont en faveur d'une vulnérabilité partagée entre troubles bipolaires et schizophrénie.

Les études de liaison génétique montrent l'implication de régions chromosomiques identiques dans les troubles bipolaires et la schizophrénie. Qui plus est, au sein de ces régions, on retrouve des gènes candidats associés aux deux pathologies: les études montrent un chevauchement positif des liaisons génétiques (*Tableau 8*). Ceci est confirmé par les études d'association génétique (association gène – syndrome). [7]

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		

Le nombre de « + » est proportionnel à l'évidence de l'implication du gène dans le trouble. [7]

Tableau 8 : Résumé des données moléculaires en faveur de gènes candidats communs aux troubles bipolaires et/ou à la schizophrénie. [66]

La biologie moléculaire permet de formuler deux courants de pensée quant aux facteurs de vulnérabilité :

- La première « école » postule que certains facteurs de vulnérabilité génétique sont partagés par les deux troubles, tandis certains sont spécifiques à l'une ou l'autre entité (*Figure 12*). [7]

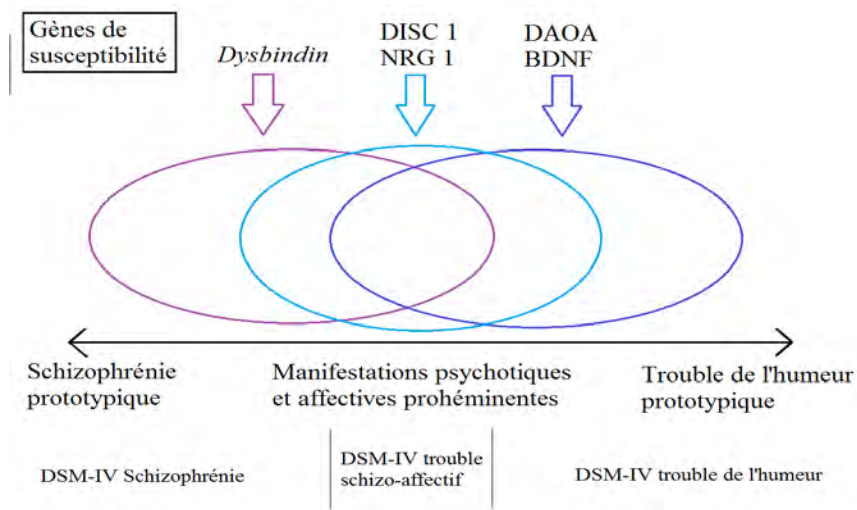


Figure 12 : Relation entre les gènes de vulnérabilité et les phénotypes cliniques. [66]

- De l'autre côté, on formule l'hypothèse d'une base génétique entièrement partagée par la schizophrénie et les troubles bipolaires, MAIS subissant l'influence de facteurs environnementaux et de *modifier genes* (facteurs génétiques modificateurs, qui, en eux-mêmes, n'entraînent pas un risque de développer la maladie, mais modifient son expression clinique).

Globalement c'est la première idée qui prévaut, mais l'hypothèse de gènes interagissant entre eux et/ou avec l'environnement et conférant une vulnérabilité transnosographique (schizophrénie, schizo-affectif, bipolarité, troubles dépressifs) n'est pas à exclure : dans tous les cas, ces troubles sont des pathologies complexes où l'environnement du sujet est susceptible de révéler des facteurs de vulnérabilité génétique. [7][67]

L'environnement du sujet modifierait donc son phénotype : à génome égal, le patient va exprimer le trouble ou ne pas l'exprimer, en fonction de l'environnement qu'il rencontrera au cours de sa vie. Le stress, les traumatismes sont associés à des altérations chimiques et fonctionnelles. Ces événements seront d'autant plus délétères qu'ils surviendront brutalement dans la vie du sujet et l'empêcheront de mobiliser ses défenses et de s'adapter. [65][68]

Trois dimensions doivent toujours être prises en compte : les facteurs génétiques, les facteurs environnementaux (stress, traumatismes, qui sont vécus différemment en fonction de l'adaptabilité de chaque individu), et les facteurs familiaux et éducationnels (le contexte social peut parfois avoir un effet « tampon », où l'entourage amoindrit l'effet négatif du stress, ou, à l'inverse, peut s'avérer dévastateur). [68] Ces éléments, associés à la pénétrance incomplète de la maladie, expliquent l'hétérogénéité phénotypique de la schizophrénie et des troubles bipolaires, et expliquent à quel point il est compliqué d'analyser les résultats des

études déjà réalisées, tant les paramètres sont variables et complexes. [65][67]

3b. 2. Apport de l'imagerie cérébrale

Les études d'imagerie fonctionnelle et structurelle ont montré que des anomalies sont présentes dès le déclenchement de la schizophrénie ou du trouble bipolaire. [59] Les anomalies structurelles pourraient être spécifiques à chacun des troubles. Attention, ceci ne veut pas dire que les anomalies de l'un sont absentes chez l'autre : elles sont juste moins marquées (*Tableau 9*). Ainsi, dans les troubles affectifs (dépression et troubles bipolaires), les circuits cortico-striato-pallido-thalamiques seraient impliqués, quand, pour la schizophrénie, trois grands réseaux seraient engagés (réseau cortico-sous-cortical, réseau cortico-temporal et réseau cortico-cérébelleux). En terme anatomique, les aires postérieures ne seraient pas impliquées dans les troubles bipolaires, alors que les modifications sont beaucoup plus larges dans la schizophrénie. [69]

Il faut néanmoins (comme pour les études de biologie moléculaire) prendre ces résultats avec précaution : il s'agit souvent d'études cas-témoins et non de comparaisons entre une population schizophrène et une population bipolaire. [59] Qui plus est, en imagerie cérébrale, de nombreux biais méthodologiques sont à prendre en compte, tels que l'âge du patient, la durée d'évolution de la maladie (avec ou sans traitement, en sachant qu'en général les patients ne sont pas naïfs de tout traitement, et que les psychotropes influent sur le système nerveux central), si le patient se trouve en phase d'état ou en phase prémorbide, s'il s'agit de l'épisode inaugural ou s'il y a déjà eu plusieurs crises, etc. [59][69]

La neuro-imagerie structurelle se base essentiellement sur les techniques d'IRM (techniques VBM : *Voxel Based Morphometry* ; et DTI : Imagerie par Tenseur de Diffusion), tandis que l'imagerie fonctionnelle utilise aussi bien les techniques d'IRM (techniques ASL : *Arterial Spin Labeling* ; et Bold, la première ayant l'avantage de s'effectuer au repos et non au cours d'une tâche cognitive choisie) que la technique de PET (Tomographie par Émission de Positons, qui utilise la scintigraphie pour mesurer l'activité d'un organe via la désintégration d'un traceur radioactif préalablement injecté). [69]

Les résultats les plus convaincants pour les troubles bipolaires sont du domaine de la neuro-imagerie structurelle, bien que l'approche fonctionnelle permette d'appuyer les résultats de cette dernière. [69]

Études d'imagerie structurelle	
« Spécificité » de la schizophrénie	« Spécificité » des troubles bipolaires
Élargissement des ventricules latéraux [59][69]	Réduction du volume de la substance blanche [59]
Diminution du volume de substance grise total [59]	Augmentation du volume de l'amygdale (rôle majeur dans les processus émotionnels) [59][69]
Réduction du volume des substances grise et blanche	

au niveau des lobes temporaux médiaux et supérieurs Diminution du cortex préfrontal, des structures temporales [69]	Réduction de matière grise dans les structures impliquées dans la régulation des émotions : <i>cortex cingulaire antérieur et subgénual</i> , <i>cortex préfronto-dorso-latéral</i> (rôle dans l'attention et la mémoire de travail), <i>cortex préfronto-ventro-latéral</i> , et <i>cortex préfronto-dorso-médian</i> [69]
Au niveau sous-cortical : Diminution du volume du striatum, du thalamus, de l'hippocampe et de l'amygdale [59]	Au niveau sous-cortical : Augmentation du volume des régions impliquées dans les émotions (putamen, noyau caudé, thalamus) [59] [69] Élargissement des structures qui ne semble pas lié à la durée de la maladie [69]
Études d'imagerie fonctionnelle	
Résultats contradictoires → a priori pas d'anomalies spécifiques à l'un ou l'autre trouble [59] mais :	
	Par rapport à une population de sujets sains : diminution de l'activité métabolique du cortex préfrontal subgénual si bipolaire déprimé, à l'inverse, augmentation de cette activité si en phase maniaque. Chez les bipolaires déprimés, au niveau sous cortical, des voies de rétrocontrôles entraînent une diminution d'activité des structures préfrontales : cette diminution est corrélée à l'intensité de la dépression [69]

Tableau 9 : Biomarqueurs potentiels en imagerie cérébrale. [59][69]

Il est intéressant de noter que la diminution des lobes latéraux médians et les anomalies du cortex préfrontal sont aussi présentes chez les apparentés schizophrènes. De fait, on peut envisager les anomalies cérébrales comme des endophénotypes, les parents sains de patients schizophrènes pourraient avoir un risque accru de développer la maladie s'ils présentent les anomalies neuro-anatomiques. [69] Par ailleurs, il existe un lien entre le génotype et les modifications cérébrales structurelles et fonctionnelles : pour exemple, une étude menée chez des sujets sains (sans antécédents psychiatriques) a montré que les sujets porteurs de l'allèle S du gène codant pour le transporteur de la sérotonine avaient une structure cingulaire diminuée, comparativement aux sujets où cet allèle était absent. [69]

4. Conclusion : où en est-on de la dichotomie schizophrénie – trouble bipolaire ?

« Les composantes affectives font partie de toutes les psychoses endogènes. » [7]

En conclusion, l'épidémiologie montre l'absence de symptômes spécifiques pour l'une ou l'autre pathologie. De leur côté, les études de biologie moléculaire vont dans le sens de facteurs de risque communs à la schizophrénie et au trouble bipolaire, tandis que les études de jumeaux démontrent la co-agrégation des deux troubles au sein des familles. La pertinence de la dichotomie kraepelienne est donc clairement à remettre en cause : pour

l'instant, les chercheurs sont incapables de distinguer des syndromes schizophréniques sans troubles de l'humeur. [7]

Les indices révélateurs de vulnérabilité se rapprochent des mécanismes biologiques et pourraient permettre de mieux étudier les sous-types de patients que lorsqu'on utilise les syndromes cliniques. Une base de travail pourrait donc être, à l'avenir, d'ignorer le diagnostic du patient (de ne pas chercher à classer le trouble dans un premier temps) et de développer les connaissances sur les endophénotypes, en séparant les populations en fonction de la présence ou de l'absence d'un indicateur. [7]

A l'heure actuelle, la biologie moléculaire ne donne pas encore d'assez d'informations pour pouvoir modifier la nosographie (qui, rappelons-le, se base sur la clinique à défaut de disposer de validateurs externes), et le problème demeure : la non-spécificité des biomarqueurs découverts empêche leur utilisation en pratique clinique comme aides au diagnostic ou comme facteurs pronostiques. [59] Néanmoins, les conclusions que l'on en tire (liens entre les syndromes et les gènes candidats notamment) pourraient permettre de développer les catégories diagnostiques sur une base biologique valide (en comprenant également les comorbidités), et permettraient de comprendre la non-spécificité des traitements (s'il y a partage des facteurs de vulnérabilité, pourquoi ne pas envisager un partage de l'efficacité thérapeutique). [7]

Concernant l'apport de la biologie moléculaire dans la validation de la dichotomie kraepelienne, il semble que de nombreux facteurs de vulnérabilité génétique soient communs à la schizophrénie et aux troubles bipolaires, ou, au moins, associés à des dimensions (autrement dit, des syndromes) présentes dans les deux troubles. On retrouverait cependant un effet prédominant de certains gènes : les polymorphismes des gènes DISC-1 et NRG-1 seraient plutôt impliqués dans un phénotype mixte (schizo-affectif), tandis que ceux des gènes DAOA (*D-Amino Acid Oxidase Activator*) et BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) seraient associés au phénotype bipolaire et ceux de DTNBP-1 au phénotype schizophrène (*Figure 12*). [59]

Prendre en compte les interactions gènes-environnement permettrait d'ouvrir l'horizon des interventions thérapeutiques : en effet, il a été montré au cours d'études animales que les troubles liés à l'environnement étaient réversibles, laissant espérer un avenir intéressant pour les traitements « comportementaux » (en plus des traitements médicamenteux). La recherche de facteurs environnementaux « protecteurs » doit donc être aussi importante que celle qui vise à découvrir les facteurs précipitants ou révélateurs. [67]

Enfin, une dernière approche pour mieux comprendre l'implication des variants rares dans l'apparition des troubles psychotiques et l'association génotype/phénotype serait

d'étudier les populations consanguines. En effet, les rares données dont on dispose actuellement montrent que les maladies multifactorielles – comme la schizophrénie ou le trouble bipolaire – sont plus fréquentes dans la descendance de parents consanguins. L'étude des populations consanguines permettrait donc de comprendre plus « aisément » le rôle des déterminants génétiques. [70]

La neuro-imagerie peut être appréhendée comme une technique à part entière pour déterminer les voies cérébrales impliquées dans les troubles bipolaires et la schizophrénie, comprendre quels mécanismes entrent en jeu et éventuellement proposer de nouvelles approches thérapeutiques. Dans une autre perspective, on peut considérer les anomalies neuro-anatomiques ou neuro-fonctionnelles comme des facteurs de vulnérabilité, il faudra alors coupler ces connaissances à la biologie moléculaire, qui permettra la recherche de gènes candidats impliqués dans l'apparition de ces modifications.

Dichotomie schizophrénie – trouble bipolaire :

- On conserve la nosographie et le diagnostic clinique parce qu'il est encore trop tôt pour être formel dans l'un ou l'autre sens, mais il n'en reste pas moins que la recherche de biomarqueurs pose sérieusement la question d'un retour à une « psychose unique » ;
- attention particulière à porter aux symptômes négatifs et à la perturbation du cours de la pensée qui semblent avoir une bonne valeur prédictive pour le diagnostic de la schizophrénie.

2. Troubles bipolaires et trouble unipolaire : des difficultés diagnostiques importantes

Les troubles dépressifs unipolaires (autrefois monopolaires ou non-bipolaires) peuvent aussi être appelés troubles dépressifs majeurs récurrents. [6]

La séparation entre troubles unipolaires et troubles bipolaires a été officialisée dans le DSM-III (1980), à la suite des travaux de Angst et Perris [18][19], eux-mêmes d'après l'école de Wernicke, Kleist et Leonhard [6][14], et se base sur des paramètres évolutifs, familiaux, cliniques et de réponse thérapeutique. [13] La phase d'excitation a un rôle fondamental dans la bipartition, puisque sa présence définit la bipolarité, et son absence les troubles dépressifs unipolaires. [6][30] Le diagnostic différentiel est assez stable, car, selon une étude, seuls 12,5% des patients initialement diagnostiqués unipolaires présentaient ultérieurement une phase d'excitation thymique. [13]

1. Troubles dépressifs de l'humeur

L'épisode dépressif majeur, que nous avons présenté dans la partie traitant des différents épisodes thymiques, est le diagnostic prérequis pour déterminer l'existence d'un trouble dépressif de l'humeur. De plus, il ne doit pas y avoir d'antécédents de manie ou d'hypomanie, relatés par le patient ou par ses proches : l'existence d'un tel épisode (qui prend également en compte les épisodes mixtes) exclut la possibilité de diagnostiquer un trouble dépressif et conduit à celui de bipolarité de type I ou II en fonction de la symptomatologie. [6][30]

La durée de la symptomatologie est présentée dans le tableau suivant (*Tableau 10*) [13][14][40] :

Troubles unipolaires		Troubles bipolaires	
État dépressif majeur	> 15 jours	État dépressif majeur	> 15 jours
Dépression récurrente brève	< 15 jours	Manie	> 8 jours
		Hypomanie	> 4 jours
Dysthymie	> 2 ans	Hypomanie récurrente brève	< 4 jours
		Cyclothymie	> 2 ans

Tableau 10 : Principaux tableaux cliniques des troubles de l'humeur et leur durée minimale [13][14]

1a. Trouble dépressif majeur

Le trouble dépressif majeur est caractérisé par l'existence d'un épisode dépressif majeur qui peut être unique ou récurrent (*Figure 13*). Le trouble unipolaire correspond à la forme récurrente de la dépression majeure. La récurrence existe dès lors qu'on peut retrouver au moins deux épisodes dépressifs aigus dans les antécédents personnels du patient. Par ailleurs, toutes les spécifications possibles pour déterminer les caractéristiques de l'épisode (sévérité, chronicité, mélancolie, atypie, mais également rémission) sont utilisables afin de préciser au mieux la phase dépressive (*Tableau 11*). Ces caractéristiques sont identiques entre le trouble dépressif majeur unique et le trouble récurrent. Dans le cas de la récurrence, on pourra en plus spécifier l'évolution (période de rémission intercurrente) et le caractère saisonnier du trouble. [40]

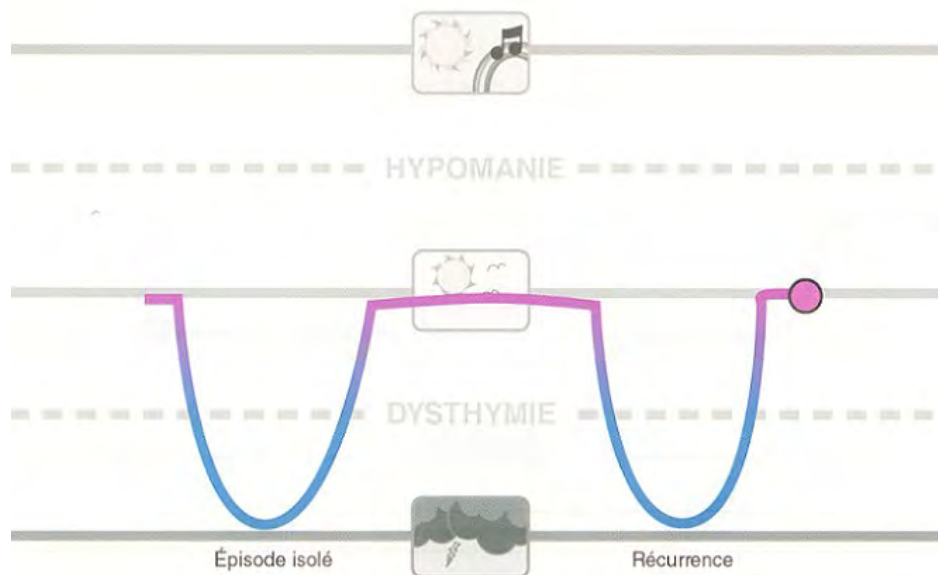


Figure 13 : Trouble dépressif majeur, épisode unique ou récurrent. [39]

Critères diagnostiques du trouble dépressif majeur	
Présence d'un EDM	
	1. L'EDM 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, hypomaniaque ou mixte
Si tous les critères sont actuellement remplis pour un EDM, <i>spécifier</i> son statut clinique actuel et/ou ses caractéristiques :	
	Léger, moyen, sévère ± caractéristiques psychotiques
	Chronique
	Avec caractéristiques catatoniques
	Avec caractéristiques mélancoliques
	Avec caractéristiques atypiques (cf lexique)
	Avec début lors du post-partum
Si tous les critères ne sont pas actuellement remplis pour un EDM, <i>spécifier</i> le statut clinique du TDM 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

EDM : épisode dépressif majeur

Tableau 11 : Critères diagnostiques communs au trouble dépressif majeur, épisode isolé, et trouble dépressif majeur, épisode récurrent. [40]

Malgré la possibilité d'une crise paroxystique unique, l'état (ou trouble) dépressif majeur reste particulièrement récidivant et le passage à la chronicité est fréquent (Tableau 12). [30]

La récurrence d'un épisode dépressif peut s'envisager en se basant sur des variables cliniques. Parmi les facteurs de risque de récurrence, on retrouve tout d'abord la qualité de la rémission : celle-ci s'objective soit par l'amélioration clinique durant l'hospitalisation (autrement dit, plus l'état du patient s'améliore entre l'admission en service psychiatrique et sa sortie, moins il a de risque de souffrir d'un deuxième épisode) [30][71], soit par la réponse au traitement : chez les sujets bons répondeurs, le risque de récurrence est plus faible que chez les mauvais répondeurs, ces derniers présentant une symptomatologie résiduelle, c'est-à-dire une rémission partielle. De plus, le risque de rechute est proportionnel au nombre de symptômes résiduels durant la rémission, mais également de leur gravité. [30][72]

Ensuite, le nombre d'épisodes antérieurs aggrave la récurrence : l'intervalle entre les épisodes tend à diminuer avec la répétition : ainsi, après un premier épisode, le délai moyen de rémission est de quatre ans ; après le troisième, il n'est plus que de 18 mois avant l'épisode suivant. [30][73] La répétition des épisodes provoque probablement un accroissement de la sensibilité au stress, même si celui-ci est d'intensité mineure. Ainsi les événements de vie représentent un facteur de vulnérabilité chez des patients à terrain fragile : au départ, des événements violents (deuil, par exemple) entraînent une crise paroxystique, puis, avec la répétition des phases aiguës, c'est un stress mineur qui finit par induire une décompensation dépressive dont l'intensité et la fréquence croissent : c'est la théorie de l'embrasement ou du *kindling*. [30][74][75][76] Cette augmentation de la sensibilité au stress se base sur des explications neurobiologiques établies : l'axe corticotrope surréagit au stress, entraînant une hypercortisolémie. Celle-ci, associée à la neurotoxicité glutamatergique et à une diminution de la neurogenèse (les épisodes dépressifs et leur répétition ont un effet neurotoxique [77]) provoque une réduction du volume hippocampique : plus le nombre d'épisodes antérieurs est élevé, plus l'hippocampe est petit. [78][79] Il y aurait également une vulnérabilité génétique pour expliquer la réduction du volume hippocampique. [30]

La précocité d'apparition du trouble (avant l'âge adulte) est également corrélée à des épisodes plus sévères (plus longs, avec plus de symptômes de gravité et de risque suicidaire), plus fréquents, associés à un plus grand nombre de comorbidités, et à un risque élevé de rechute à l'âge adulte. Par ailleurs, les comorbidités psychiatriques représentent en elles-mêmes un facteur d'aggravation du pronostic, puisqu'elles augmentent le risque de passage à la chronicité. [30][80]

Il existe également une dimension tempéramentale – hautement héritable – à développer une dépression, qui serait plus fréquente dans le trouble unipolaire (en comparaison au trouble bipolaire) et chez les hommes plutôt que les femmes. Ces sujets présentent une tendance à la tristesse, la lassitude et la rumination, ce qui constitue un terrain vulnérable au trouble dépressif majeur. [30]

Les troubles cognitifs (mnésiques, attentionnels, de l'apprentissage) associés à

l'épisode dépressif majeur peuvent, s'ils persistent, représenter un facteur de vulnérabilité. Ces altérations seraient également en lien avec une détérioration de la plasticité neuronale, qui se surajoute à celle créée par le stress environnemental et exacerbe la théorie du *kindling*. [30][81]

Facteurs de risque de récurrence	Facteurs de vulnérabilité à la récurrence
- nombre d'épisodes antérieurs - précocité de la symptomatologie inaugurale - intensité de la symptomatologie - présence de comorbidités psychiatriques - réponse au traitement - rémission partielle	- événements de vie - organisation de la personnalité (avec le tempérament dépressif) - modifications cognitives

Tableau 12 : Résumé des facteurs de risque et de vulnérabilité à la récurrence. [30]

La mauvaise rémission (partielle ou absente) est le facteur de risque principal de conduite suicidaire (tentative de suicide et suicide accompli). Les autres facteurs de risque sont les antécédents de tentative de suicide et l'absence de soutien social. Par ailleurs, la conduite suicidaire est maximale au cours de l'épisode inaugural de la maladie, puisqu'il existe à ce moment-là une dimension d'agressivité et d'impulsivité. [30]

Les hommes souffrant de trouble unipolaire ont 20,9 fois plus de risque de décéder par suicide qu'en population générale. Ce ratio standardisé s'élève à 27 chez les femmes. [82] Ceci dit, comparativement, le risque léthal des tentatives de suicide est plus élevé dans le cas des dépressions bipolaires (méthode utilisée, intention, images mentales anticipatrices, planification, lésions physiques). [30]

1b. Trouble dysthymique

Autrement appelé dépression chronique, le trouble dysthymique ne répond pas aux caractéristiques de l'épisode dépressif majeur, et la durée de ses symptômes est supérieure ou égale à deux ans (*Figure 14*). La clinique peut fluctuer, mais il n'y a jamais de rémission supérieure à deux mois consécutifs. A noter que selon le DSM-IV-TR la dysthymie n'est pas une évolution du trouble dépressif majeur (celui-ci devant être conclu par une période de rémission), alors qu'elle peut l'être selon la CIM-10. [26][30][39][40][83] Les critères diagnostiques de la dysthymie selon l'*American Psychiatric Association* sont présentés dans le *tableau 13*.

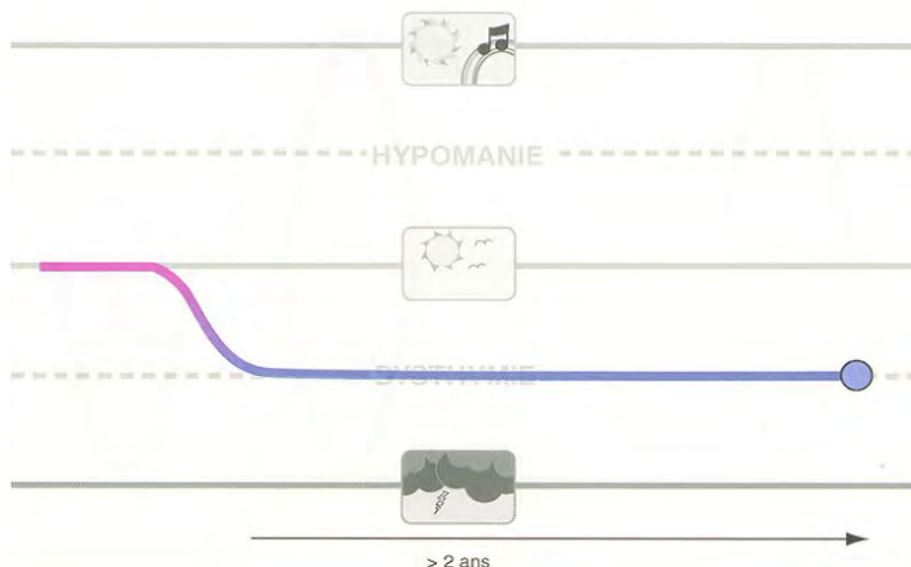


Figure 14 : Trouble dysthymique. [39]

Critères diagnostiques du trouble dysthymique	
	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. *
	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. Sentiment de perte d'espoir.
	C. Au cours de la période de deux ans de perturbation thymique, le sujet n'a jamais eu de période de plus de deux mois consécutifs sans présenter les symptômes des critères A et B.
	D. Au cours des deux premières années 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 un 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 : survenue avant l'âge de 21 ans.
	Début tardif : survenue à l'âge de 21 ans ou après.
Spécifier (pour les deux années les plus récentes du trouble dysthymique) :	
	Avec caractéristiques atypiques.

* NB chez les enfants et adolescents, l'humeur peut être irritable et la durée doit être d'au moins un an.

Tableau 13 : Critères diagnostiques du trouble dysthymique. [40]

La dysthymie est une dépression primaire, qui apparaît en général avant 25 ans (adolescence ou début de l'âge adulte). Elle concerne les sujets présentant « un vécu dysphorique plus ou moins permanent, une morosité de l'humeur, une incapacité à éprouver de la joie ou du plaisir, un manque d'élan et un vécu d'incomplétude avec sentiment d'infériorité » : les patients se sentent déprimés en permanence. [30][40][83] Les femmes semblent plus à risque de développer un tel trouble de l'humeur (deux à trois femmes pour un homme). [40][83]

La dysthymie se complique souvent d'épisodes dépressifs majeurs, qui, lorsqu'ils régressent, laissent de nouveau place à la dépression à bas bruit, parfois aggravée. [30][40][83] Qui plus est, des comorbidités psychiatriques, comme le trouble anxieux ou les troubles addictifs, sont fréquemment associées et aggravent le pronostic. D'ailleurs, par rapport au trouble unipolaire, la dysthymie présente plus de tentatives de suicide, plus d'hospitalisation et une rémission bien moins bonne. [30][40][83]

On peut distinguer deux formes selon l'âge de début [30][40], soit précoce, c'est-à-dire avant 21 ans et pour laquelle le pronostic est mauvais (risque d'apparition d'épisodes dépressifs majeurs et comorbidité anxieuse fréquente) et où il existe un terrain familial de trouble thymique, soit tardive, après 21 ans.

La chronicité de ce trouble pose la question des limites avec les troubles de la personnalité : il est en effet assez classique de retrouver une association dysthymie – trouble de la personnalité (chez plus de la moitié des patients). [30][40][84] Ainsi Akiskal propose-t-il de définir un « tempérament dépressif » dont les caractéristiques correspondent en de nombreux points aux critères phénoménologiques de la dysthymie. [85]

2. Dépression unipolaire ou dépression bipolaire ?

La récurrence du trouble dépressif majeur pose la question des différences, mais surtout des similitudes, entre les troubles unipolaire et bipolaire : quelle est la proportion de sujets considérés déprimés qui est en fait bipolaire ? [30]

Il est en effet particulièrement compliqué, voire impossible, de diagnostiquer de prime abord une dépression bipolaire lorsque aucun antécédent de manie ou d'hypomanie n'est retrouvé chez un patient. [86]

2a. Retard diagnostique

On l'aura compris, les épisodes dépressifs sont présents aussi bien dans la bipolarité que dans les troubles unipolaires. Ces épisodes dépressifs majeurs, chez les sujets bipolaires, sont prépondérants dans l'évolution de la maladie (aussi bien en terme de

symptomatologie qu'en terme de durée et de fréquence), conduisant à des consultations médicales essentiellement pour les symptômes dépressifs. [86] Ainsi, environ 40% des patients consultant pour un épisode dépressif majeur (ambulatoire et hospitalier confondus) seraient en fait bipolaires. [87]

Il est intéressant de noter que, quel que soit le type de trouble bipolaire, le pic d'apparition des symptômes se situe entre 15 et 25 ans [57], bien plus tard pour l'unipolarité (autour de 28 ans [30]). Pourtant, 60% des patients bipolaires ne reçoivent pas le bon diagnostic avant l'âge de 30 ou 40 ans, et ce, malgré les consultations. [57] Par ailleurs, pour une même symptomatologie, on remarque aussi que les jeunes patients (15-20 ans) accusent un retard diagnostique de 10 à 15 ans, alors que les personnes plus âgées (entre 30 et 40 ans) ne subissent un retard diagnostique que de 3 à 5 ans.

30 à 60% des patients inaugurent leur bipolarité par un épisode dépressif majeur, rendant le diagnostic différentiel avec le trouble unipolaire d'autant plus dur qu'il n'y a pas d'antécédents : de ce fait, environ deux tiers des patients bipolaires ont reçu un premier diagnostic de trouble unipolaire et consulté quatre spécialistes avant la reconnaissance de la bipolarité. [87] Les mauvais diagnostics qui prédominent sont, par ordre décroissant de fréquence : le trouble unipolaire ou le trouble anxieux, suivi par la schizophrénie, le mésusage de substances et les troubles de la personnalité. [57] Ce retard diagnostique (durée entre les symptômes inauguraux et le bon diagnostic) est estimé à 8 ans. [87]

Pour rappel :

Retard diagnostique = temps entre le début des symptômes et la recherche d'aide médicale
+ temps entre le premier contact avec le spécialiste et le diagnostic de la bipolarité. [57]

2b. Raisons du retard diagnostique

Les raisons évoquées pour justifier ce retard diagnostique et les difficultés qu'il pose sont de deux types.

Elles concernent tout d'abord le patient, qui a tendance à présenter des difficultés pour se remémorer les épisodes maniaques ou hypomaniaques et avec très peu d'*insight* quant aux effets négatifs de ces phases (allant même jusqu'à valoriser leurs effets sur le fonctionnement). [87] Qui plus est, la validité des études de patients est souvent critiquée, puisque l'estimation du retard diagnostique repose sur les souvenirs du sujet, qui peuvent être erronés (« *effort after meaning* » (effort de remémoration) et erreur humaine). [57] Sur un autre versant, il est intéressant de noter que les sujets craignent la stigmatisation associée à la maladie et au contact avec les services de psychiatrie, et retardent donc la première consultation. [57][87] En fait, on ne sait pas trop ce qui contribue à ce délai avant la

demande d'une aide de santé, mais on remarque que les patients passent souvent par des systèmes non-médicaux au début de leur maladie. [57]

Ensuite, le manque de formation des professionnels pour apprendre à repérer de prime abord la bipolarité entre en jeu. [87] Notons également – en lien direct avec l'étude montrant que les jeunes patients ont un retard diagnostique plus important que leurs aînés présentant les mêmes symptômes – que certes, le retard diagnostique est lié à la difficulté de détecter d'emblée le trouble bipolaire (les médecins n'étant pas capable de repérer en routine les signes de bipolarité), mais qu'il est aussi fonction de l'âge de présentation dans les services cliniques : les professionnels de santé mentale rechignent à diagnostiquer tôt un trouble bipolaire, même si les symptômes se déclarent dans la période du pic d'apparition de la maladie. [57]

On peut donc dire que, même si le trouble bipolaire est diagnostiqué précocement chez un sujet, le délai avant la recherche par le patient d'une prise en charge entraînera toujours un retard – variable d'une personne à l'autre, mais fréquent et prolongé – avant la mise en place d'un traitement approprié. [57]

Cette question de diagnostic différentiel est primordiale, pourquoi ? Pour au moins deux raisons :

- le pronostic global pour le sujet est d'autant plus mauvais qu'on retarde le diagnostic
- cela représente un coût économique énorme

2c. Retard diagnostique : des conséquences sérieuses

2c. 1. Aspects pronostiques, cliniques et fonctionnels

Le pronostic global du trouble bipolaire est particulièrement délétère comparé à celui du trouble unipolaire [22], et, lorsque l'on diagnostique précocement la bipolarité, le pronostic est significativement amélioré – ne serait-ce que parce que les sujets reçoivent tôt les traitements et l'éducation thérapeutique adaptés. [88]

Sans comparaison avec le trouble unipolaire, il est tout d'abord important de préciser l'impact des épisodes dépressifs majeurs dans la bipolarité : ceux-ci sont certes liés au risque suicidaire et aux comorbidités psychiatriques et somatiques, mais ils ont également un effet plus marqué sur la vie socio-professionnelle et familiale (d'autant plus vrai dans le cas du trouble bipolaire de type II) que les épisodes maniaques ou hypomaniaques. [89]

Qui plus est, le retard diagnostique bipolaire (ou le primo-diagnostic unipolaire) conduit au retard de la prescription de thymorégulateurs, et avec, dans l'intervalle, un

traitement antidépresseur sans couverture normothymique : ceci favorise le risque de virage maniaque et la survenue de cycles rapides et de résistance aux traitements adaptés. [57][87][90] Ainsi, un traitement inapproprié et prolongé est associé à une plus mauvaise réponse aux traitements ultérieurs, avec des rechutes plus fréquentes et un risque majoré de polymédication (4 psychotropes ou plus) : l'augmentation du nombre d'antidépresseurs prescrits (que ceux-ci soient efficaces ou non) est proportionnelle à la durée du retard diagnostique. Un traitement inadapté diminue également l'effet prophylactique du lithium et les bénéfices de la psychothérapie. [57]

L'introduction retardée d'un traitement stabilisateur de l'humeur est, en outre, associée à un plus grand nombre de tentatives de suicide et d'hospitalisations. [57][76][90][91] Ces deux derniers critères permettent en outre de **comparer le pronostic du trouble unipolaire avec celui de la bipolarité**. [30] La comparaison peut également se faire sur la résistance aux traitements [30][92] et la qualité de vie : celle-ci peut avoir des conséquences médico-économiques très délétères. [57]

Une étude [93] constate ainsi la sévérité des problèmes personnels et socio-professionnels des sujets bipolaires non-diagnostiqués : basée sur une grille d'auto-évaluation de la qualité de vie (« *Quality of Life* » ou QoL), elle cherche à comparer le bien-être des populations générale – unipolaire – bipolaire non-reconnu – bipolaire reconnu. Il en ressort que les trois populations malades ont toutes un score de QoL inférieur à la population générale. Néanmoins, entre les groupes de sujets atteints de troubles de l'humeur, les patients avec trouble bipolaire non-reconnu ont un score de QoL bien plus pauvre (diminution significative de la vitalité, du *self-control*, de la santé générale et du bien-être psychologique) que les populations unipolaire ou bipolaire reconnu.

2c. 2. Impact médico-économique

Comme nous l'avons montré, l'impact économique de la bipolarité en elle-même est déjà considérable. Le retard diagnostique représente un paramètre supplémentaire dans les coûts directs et indirects, que ce soit pour le patient ou la société.

Si l'on compare aux patients bipolaires diagnostiqués ou aux patients unipolaires, les analyses d'économie de santé montrent que les coûts indirect (associé à la perte de productivité) et direct (soins médicaux et traitements) sont significativement augmentés chez les patients bipolaires non-reconnus : cette augmentation se situe entre 10 et 30% par mois. [57]

Qui plus est, le coût moyen mensuel des traitements est fortement augmenté pendant la période précédant le diagnostic de bipolarité (c'est-à-dire pendant le temps de diagnostic unipolaire ou avant que les symptômes soient reconnus comme bipolaires). Il est également intéressant de remarquer que plus la durée de retard diagnostique est longue, plus les coûts impactent sur le long terme, c'est-à-dire bien après que le diagnostic de bipolarité est posé.

Pour donner quelques chiffres, le trouble bipolaire non-reconnu coûte en moyenne 1700 à 2300\$ par an en comparaison au trouble unipolaire ou bipolaire reconnu, et on estime que le coût direct de soins de santé augmente d'environ 100\$ à chaque mois de retard supplémentaire. [57][94]

2d. Comment dépister ? Avec quels outils ?

Sachant la dimension essentielle de ce repérage, comment distinguer explicitement la dépression unipolaire de la dépression bipolaire, et comment reconnaître le plus précocement possible la bipolarité lorsque l'on est confronté à un tableau clinique composé uniquement de dépressions récurrentes ? [30]

Une réponse, certes partielle mais néanmoins validée, se trouve dans l'utilisation d'indicateurs de bipolarité, qui permettent une sorte de « dépistage » de la pathologie malgré l'absence d'un tableau maniaque ou hypomaniaque : ces critères conjecturels permettent d'évaluer les différences entre dépression unipolaire et dépression bipolaire, et ainsi de diagnostiquer au plus tôt la maladie maniaco-dépressive. [30]

Nous allons ci-après détailler ces caractéristiques et présenter les réserves qui sont émises à l'égard de leur validité.

Il y a deux approches possibles :

- l'aspect clinique, qui comporte certes la sémiologie (même si celle-ci n'est pas pathognomonique), mais également l'évolution de la maladie, les antécédents familiaux et les caractéristiques démographiques ;
- Les outils psychopathologiques, tels que les échelles ou les auto-questionnaires, dont la validité est variable mais en général démontrée pour certains types de troubles bipolaires.

2d. 1. Utilisation des symptômes cliniques

En l'absence d'épisodes maniaques ou hypomaniaques révélateurs de bipolarité, il est possible de se baser sur des variables prédictives de l'évolution de la maladie – dont la validité a fait l'objet d'études – vers le versant bipolaire ou le versant unipolaire. [86]

Concernant la sémiologie de l'épisode dépressif, outre le fait que la bipolarité apparaît plus précocement dans la vie du patient, voici les symptômes qui sont toujours plus graves ou plus fréquents dans la bipolarité : le risque suicidaire, les symptômes psychotiques et somatiques atypiques (exemples : hyperphagie avec appétence pour le sucré, hypersomnie), le ralentissement psychomoteur avec émoussement des affects, le virage maniaque ou hypomaniaque. [30][86] Ces symptômes ne sont pas pathognomoniques de la bipolarité, mais ils aident à orienter le diagnostic dans ce sens (*Tableaux 14 et 15*). [86]

	Critères plus fréquemment décrits dans la dépression bipolaire	Critères plus fréquemment décrits dans la dépression unipolaire
Symptomatologie	- Hypersomnie et/ou somnolence diurne - Caractéristiques atypiques : hyperphagie et/ou prise de poids - Autres symptômes atypiques tels que membres « en plomb » - Ralentissement psychomoteur - Caractéristiques psychotiques ou mélancoliques - Idées pathologiques de culpabilité, inutilité, mésestime de soi - Idées suicidaires - Émoussement émotionnel - Labilité de l'humeur au sein du même épisode - Clinique variable au sein d'un même épisode et entre les épisodes	- Insomnie initiale/sommeil réduit - Anorexie et/ou perte de poids - Maintien de l'activité, agitation psychomotrice - Plaintes somatiques - Sensibilité à la douleur - Tristesse, anxiété, agressivité - Clinique stéréotypée
Évolution	- Début aigu et précoce du premier épisode dépressif (< 25 ans) - Multiples épisodes dépressifs antérieurs (≥ 5)	- Début tardif du premier épisode dépressif (> 25 ans) - Épisode actuel de longue durée (> 6 mois)
Réponse au lithium	Bonne	Mauvaise
Histoire familiale	Histoire familiale de troubles bipolaires	Absence d'histoire familiale de troubles bipolaires

Tableau 14 : Différences cliniques prédictives d'un diagnostic de dépression bipolaire ou unipolaire chez un patient sans antécédent maniaque ou hypomaniaque. [18][86][95]

La présence d'une dépression mixte (épisode dépressif majeur associé à au moins trois symptômes d'hypomanie pendant une semaine) semble apparaître deux fois plus fréquemment dans les troubles bipolaires, mais elle n'en est pas pour autant pathognomonique. La dépression agitée rejoint l'idée de dépression mixte et est également retrouvée plus fréquemment dans les troubles bipolaires. [86]

Concernant le cours évolutif des deux troubles, on peut aussi noter certaines différences. Dans la bipolarité, on retrouvera des épisodes plus brefs, récurrents, précoces dans la vie du sujet, souvent en lien avec les saisons, ou survenant en post-partum. En terme symptomatologique, la composante bipolaire s'envisagera face à une hypomanie sub-syndromique, par exemple chez des patients ayant un tempérament à composante hypomaniaque (irritable, cyclothymique ou hyperthymique). Le trouble unipolaire, quant à lui, est généralement associé à un tempérament dépressif.

Par ailleurs, les antécédents familiaux de bipolarité sont un argument majeur dans la

détermination du trouble bipolaire chez un patient présentant un épisode dépressif. [86]

En terme démographique, il semble que les hommes soient plus atteints de bipolarité que les femmes. [86] Celles-ci sont classiquement surreprésentées dans la maladie unipolaire (deux fois plus de dépression chez les femmes). [30]

	Bipolaire	Unipolaire
Histoire familiale (hérédité)	Presque constante	Quelquefois
Tempérament	Irritable, cyclothymique ou hyperthymique	Dépressif
Sex-ratio	H ≥ F	F > H
Premier épisode < 25 ans	Très fréquent (25 – 29 ans)	Quelquefois (40 – 44 ans)
Saisonnalité	Fréquente	Occasionnelle
Épisodes dépressifs récurrents (> 3)	Fréquents	Inhabituels
Épisodes dépressifs brefs (< 3 mois)	Suggestifs	Inhabituels
Dépression mixte	Prédictive	Rare
Tableaux cliniques successifs	Variables	Stéréotypés
Caractéristiques psychotiques < 35 ans	Hautement prédictives	Peu fréquentes
Caractéristiques atypiques	Fréquentes	Occasionnelles
Labilité de l'humeur	Typique	Inhabituelle
Comorbidités psychiatriques et somatiques	Très fréquentes	Moins fréquentes
Abus de substance	Très élevé	Modéré
Suicide	Fréquent	Modéré
Espérance de vie	Courte	Longue
Handicap social	Important	Faible
Divorce	Fréquent	Peu fréquent
Virage (hypo)maniaque sous antidépresseurs	Prédictif	Inhabituel
Épuisement de l'effet antidépresseur	Suggestif	Inhabituel

F : femmes ; H : hommes

Tableau 15 : Éléments discriminatifs entre dépression bipolaire et dépression unipolaire. [13] [87]

2d. 2. Outils psychopathologiques

Ce repérage de la bipolarité peut également reposer sur des outils spécifiques, comme des questionnaires ou des échelles (« rating scales »), qui permettent – en fonction du score obtenu – de déterminer le degré potentiel de bipolarité. Ils déterminent en général le degré d'élévation de l'humeur. [86] Les échelles sont des listes de critères standardisés et notés par un observateur (clinicien ou non), les questionnaires sont remplis par les patients eux-mêmes. [44] Parmi ces questionnaires d'auto-évaluation des symptômes d'excitation, on peut citer :

- Le MDQ : Mood Disorder Questionnaire. Il regroupe 13 questions portant sur les symptômes maniaques. Sa validité est bonne pour les troubles bipolaires de type I,

mais sa sensibilité est moins bonne pour les troubles bipolaires II. Le patient est « positif » au test s'il obtient au moins 7 réponses sur 13, avec au moins deux symptômes simultanés et si l'altération du fonctionnement est modérée à sévère [44] [86] ;

- HCL-32 : Check-List d'Hypomanie. Cette liste se base sur 32 symptômes hypomaniaques. Elle permet donc de dépister l'hypomanie, mais ne fait pas la différence entre trouble bipolaire I et II. Le sujet est potentiellement bipolaire s'il totalise un score supérieur ou égal 14 items [44][86] ;
- BSDS : Bipolar Spectrum Diagnostic Scale. Cet auto-questionnaire est fait de 19 propositions relatives à différents états caractéristiques du trouble bipolaire. Ce test propose également au patient de quantifier quel point l'item s'applique à son histoire personnelle. La sensibilité est équivalente pour le trouble bipolaire de type I, de type II, ou le trouble bipolaire non-spécifié. Un individu obtenant un score supérieur ou égal à 13 items présente potentiellement un trouble bipolaire [86] ;
- Index de bipolarité. Ce test propose une évaluation du profil global du patient avec un total de 100 points possibles. Ceux-ci sont répartis en cinq dimensions, chacune valant 20 points : l'âge de début, l'évolution de la maladie, les caractéristiques de l'épisode, la réponse aux traitements et l'histoire familiale. Un total supérieur à 60 indique un diagnostic potentiel de bipolarité. [86]

Dans la pratique, ces différentes approches psychométriques ne sont pas utilisées pour le dépistage mais pour évaluer l'évolution du trouble avec les traitements. [44]

2e. Conclusion

Comme le conclut J.-M. Azorin [86] : « La recherche systématique d'indices de bipolarité, qu'elle s'appuie sur les entretiens cliniques du patient ou de sa famille ou qu'elle fasse appel à un certain nombre d'outils de dépistage, est susceptible de faciliter une reconnaissance plus précoce de la pathologie ».

De plus, grâce à de nouvelles études épidémiologiques, le spectre dépression – manie est abordé sous un nouveau jour, où il existe en fait un continuum entre les symptômes dépressifs et les symptômes maniaques : chez des patients souffrant d'un trouble dépressif majeur, on peut retrouver des symptômes maniaques infraliminaires. Ces dernières personnes sont particulièrement à risque de développer ultérieurement un trouble bipolaire de type I ou de type II. [30]

3. Existe-t-il une entité « manie unipolaire » ?

Nous avons expliqué que la manie représente le tableau clinique typique de la maladie maniaco-dépressive : de fait, son existence semble nécessairement liée à celle d'un

épisode dépressif. [96] Malgré cela, des patients semblent souffrir uniquement d'épisodes maniaques, sans phases dépressives intermittentes. [6][97][98] Ce tableau serait plus fréquent chez les hommes [98], alors que le sex-ratio du trouble bipolaire de type I est de 1, laissant penser qu'il existe une possible dichotomie. [6]

Certains auteurs proposent donc de parler de manie « unipolaire », et, éventuellement, de modifier les classifications internationales : en effet, la manie est intégrée dans la partie sur les troubles bipolaires, alors que le trouble dépressif unipolaire est séparé. [99] Si la manie unipolaire existe réellement comme entité à part entière, elle devrait elle aussi être séparée des troubles bipolaires de l'humeur.

D'autres auteurs considèrent que la manie unipolaire n'est en rien une entité nosographique séparée et reste un tableau clinique possible de la bipolarité. [6]

Dans tous les cas, à l'heure actuelle, les études portant sur la question sont encore rares. [99] Toutes essaient de définir de potentiels critères de différenciation d'avec la manie bipolaire. De nouvelles approches épidémiologiques, génétiques, cliniques, et de réponse au traitement vont dans ce sens. Par exemple, on retrouve dans les cas de manie unipolaire moins de comorbidité anxieuse, une récurrence plus faible, mais également un début plus précoce ou encore des antécédents familiaux de dépression récurrente. [99] Il faudra des études complémentaires pour arriver à lever cette controverse et définir si la manie unipolaire représente une entité nosographique. [96][99]

3. Autres diagnostics différentiels : TDAH, troubles de la personnalité

1. Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH)

Il peut sembler curieux de se poser la question du diagnostic différentiel entre troubles bipolaires (en phase maniaque) et TDAH, lorsqu'on sait que ce dernier apparaît généralement dans la jeune enfance (se manifestant par des difficultés attentionnelles et des troubles du comportement comme l'agressivité ou une agitation excessive), alors que la bipolarité est rare avant 15 ans. [100][101] Néanmoins, les troubles bipolaires chez l'enfant existent et ne sont pas aussi caractéristiques que chez l'adulte : il en résulte une difficulté importante à poser le bon diagnostic, car le chevauchement symptomatique entre les deux troubles est d'autant plus important que l'enfant est jeune. [100]

1a. Notions sur le TDAH

Tout d'abord, la clinique du TDAH chez l'enfant se base sur une triade symptomatologique connue, associant déficit attentionnel, hyperkinésie et impulsivité. Les troubles de l'humeur qui s'y ajoutent (hyperesthésie, troubles de la régulation des émotions) sont fréquents et empiètent sur la symptomatologie bipolaire. On retrouve trois formes de TDAH [100][101] :

- trouble du comportement prédominant ;
 - déficit attentionnel prédominant ;
 - mixte : troubles du comportement (impulsivité, hyperactivité) et déficit attentionnel.
- Cette forme est très présente dans la comorbidité TDAH – trouble bipolaire.

1b. Trouble bipolaire chez l'enfant

Les caractéristiques cliniques de la manie chez l'enfant diffèrent par certains aspects de celles chez l'adulte, expliquant que le diagnostic soit plus difficile à poser. Ainsi, les auteurs ne s'accordent pas sur la symptomatologie de l'épisode : pour certains, la phase maniaque est caractérisée par une élévation de l'humeur, sans pour autant que les autres symptômes débutent au même moment ou que la durée des cycles soit longue (cycles rapides voire ultrarapides avec plusieurs phases thymiques quotidiennes). Pour d'autres, l'élévation de l'humeur passe au second plan, après l'irritabilité chronique : ceci remet en cause la cyclicité du trouble. [102]

Le diagnostic de trouble bipolaire chez l'enfant est beaucoup plus utilisé aux États-Unis qu'en Europe. Il permet d'élargir l'accès aux soins d'enfants ou d'adolescents pour qui les structures adaptées aux troubles du comportement sont insuffisantes. En Europe, d'une part, le système de soins diffère, et d'autre part, la classification utilisée n'est pas la même : en France, on préfère se référer à la Classification Française de Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent (CFTMEA) qui renvoie à la classification de l'OMS (CIM-10), plutôt qu'au manuel diagnostique de l'APA. [102]

La symptomatologie devenant caractéristique au fil du temps, il est nécessaire de réévaluer régulièrement l'évolution du tableau clinique afin de déterminer si celle-ci se dirige bel et bien vers un trouble bipolaire. Ceci étant, la variabilité symptomatologique avant la puberté complique le diagnostic et il est difficile de détecter des prodromes fiables et valides pour assurer le diagnostic. [102]

1c. Épidémiologie, comorbidité

Les valeurs épidémiologiques concernant la prévalence de la comorbidité TDAH – trouble bipolaire ne s'accordent pas : elles vont de 10 à 80%. Cette hétérogénéité s'explique notamment par le chevauchement symptomatique entre les deux entités, et qui rend le diagnostic différentiel complexe : il est alors difficile de savoir si l'enfant n'est atteint que par un trouble, ou par les deux. [100]

Les études d'agrégation familiale montre une co-agrégation des deux pathologies [100] : si un enfant avec TDAH a un de ses parents (au premier ou second degré) atteint par

un trouble de l'humeur, son risque de développer plus tard un trouble bipolaire est augmenté. De même, un enfant de parents bipolaires a un risque augmenté de présenter un TDAH par rapport à la population générale. Enfin, la comorbidité TDAH – trouble bipolaire est aussi fréquente dans les familles de sujets bipolaires que dans celles avec des personnes avec TDAH.

La symptomatologie, en cas de comorbidité, est beaucoup plus bruyante et sévère : l'impact sur le fonctionnement global, social, familial et scolaire est bien plus important que lorsque l'enfant ne souffre que de l'un des deux troubles. En effet, il existe des altérations cognitives communes aux deux pathologies (par exemple, mémoire de travail, fonctions exécutives telles que planification et organisation), qui s'ajoutent et expliquent que le déficit est d'autant plus important quand les deux entités coexistent. [100][103]

Chez l'adulte, la comorbidité TDAH – trouble bipolaire est suspectée quand les troubles attentionnels et l'impulsivité persistent lors des phases euthymiques, ou quand le patient, malgré une bonne observance, répond mal à son traitement. [100]

1d. Diagnostic différentiel

Chez l'enfant, déterminer la qualité du trouble peut être particulièrement ardu : la symptomatologie bipolaire est atypique (en comparaison à la clinique chez l'adolescent et l'adulte) et il existe un important chevauchement symptomatologique. [100] Ce recouvrement est vrai même lorsque la clinique de l'épisode maniaque est typique. [102]

Les troubles des émotions que l'on retrouve chez les enfants atteints de TDAH ne sont pas nécessairement signe d'une évolution future vers un trouble bipolaire : ils pourraient « simplement » faire partie de la symptomatologie du TDAH. [100]

Dans la jeune enfance, la symptomatologie croisée réunit irritabilité, labilité émotionnelle, impulsivité, inattention, hyperactivité et logorrhée, et les maladies s'expriment à travers les troubles comportementaux (agitation motrice, provocation, toute-puissance). L'impulsivité et l'irritabilité associées peuvent conduire à des comportements auto- ou hétéro-agressifs, par exemple dans les cas de frustration : l'enfant réagit de façon démesurée tant la situation lui est insupportable. [100]

Troubles bipolaires	Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
Instabilité motrice, logorrhée, impulsivité, distractibilité, troubles du sommeil	
- Évolution cyclique - Identification possible du début des troubles - Symptômes plus représentatifs de la manie (éléments psychotiques, mégalomanie, suicidalité, hypersexualité) - Troubles du sommeil généralisés	- Évolution chronique - Troubles du sommeil : à l'endormissement surtout - Hyperactivité : pas de but précis.

Tableau 16 : Éléments de distinction entre troubles bipolaires et TDAH chez l'enfant. [102]

Les auteurs ne s'accordent pas sur la façon d'analyser la sévérité du trouble : pour certains, l'irritabilité, l'agitation, l'excitabilité (le tout dans un contexte de trouble comportemental et thymique grave) seraient les indicateurs d'un trouble TDAH sévère, tandis que pour d'autres, ils signeraient un trouble bipolaire à début précoce. [100]

La cyclicité de l'affection n'est pas non plus un facteur discriminant : dans l'enfance, les épisodes thymiques bipolaires sont en général brefs et fréquents, mais peuvent également être chroniques : il est alors ardu de les différencier d'un TDAH. [100]

Il reste néanmoins possible d'utiliser des échelles psychométriques pour mesurer l'intensité et la durée des signes cliniques. Les études utilisant les échelles permettant d'évaluer l'intensité du TDAH (*ADHD rating scale*, échelles de Conners) montrent que plus le TDAH est sévère chez l'adolescent, plus le risque de développer un trouble de l'humeur est important. [100]

Le diagnostic différentiel ne peut être clairement posé que lorsque l'enfant, devenu adolescent, présente une symptomatologie typique de la bipolarité maniaque (diminution du besoin de sommeil, hyperactivité, élévation de l'humeur, fuite des idées, mégalomanie). [100]

2. Troubles de la personnalité

Selon le DSM-IV-TR, les personnalités pathologiques sont divisibles en trois groupes (aussi appelés *clusters*). Les personnalités pathologiques du *cluster* B (personnalités histrionique, narcissique, limite et antisociale), qui ont pour point commun l'impulsivité, sont celles dont la clinique peut faire penser à un trouble bipolaire et poser souci lors du diagnostic. Parmi ces personnalités, celle qui est la plus documentée pour le diagnostic différentiel avec le trouble bipolaire est la personnalité limite, aussi appelée personnalité *borderline*. [104]

2a. Trouble de la personnalité *borderline*

Le trouble de la personnalité *borderline* est un trouble qui affecte principalement les relations du sujet : celles-ci sont chaotiques, intenses, marquées par des alternances de dépendance/hostilité (rendant les rapports tumultueux et conflictuels) ou d'idéalisation suivie de dévalorisation de l'autre, et auxquelles s'ajoute la grande crainte d'être abandonné (expliquant la recherche effrénée de relations). [10][43] A cette caractéristique principale s'ajoutent le sentiment chronique de vide et d'ennui (qui, lors d'un épisode dépressif, fait place à un sentiment de culpabilité), et les incertitudes identitaires : le sujet *borderline* cerne

mal son identité sexuelle, l'image de lui-même et de son corps, il distingue difficilement ses pensées de celles des autres, etc.

L'impulsivité (achats, conduites sexuelles à risque) est aussi une caractéristique importante de la personnalité limite. Les passages à l'acte auto-agressif (mutilations, tentatives de suicide) sont souvent répétés et sont assez évocateurs d'un trouble de la personnalité *borderline*. [10][43] Parmi les complications – en plus de l'auto-mutilation – on peut évoquer les troubles des conduites alimentaire (boulimie) et sexuelle, et les abus de substances psychoactives (alcool, notamment). Cet abus de substances (tout comme une situation de stress intense) peut être à l'origine d'une décompensation psychotique. [43]

Enfin, l'instabilité affective, marquée par des variations thymiques brutales (sur des périodes très brèves, d'un jour à l'autre voire en quelques heures) et souvent en lien avec les événements relationnels, peut évoquer la clinique d'un trouble bipolaire. [10]

Il n'y a donc pas de symptôme pathognomonique permettant de caractériser un trouble de la personnalité *borderline*, il se produit même l'inverse : la catégorie regroupe des situations cliniques très variées. [43]

2b. Comorbidités

La comorbidité entre troubles bipolaires et trouble de la personnalité *borderline* est estimée entre 35 et 52%. [10][104]

Néanmoins la cooccurrence de la bipolarité et de la personnalité pathologique ne se limite pas au trouble limite : ceci pourrait concerner l'ensemble du *cluster* B. En effet, la fréquence des troubles de la personnalité (de n'importe quel *cluster*) chez les sujets bipolaires serait située entre 40 et 50%, avec une prédominance des personnalités du groupe B. [10]

2c. Difficultés du diagnostic différentiel

Comme pour la schizophrénie, l'unipolarité et le TDAH, certains symptômes cliniques du trouble *borderline* de la personnalité et des troubles bipolaires se chevauchent et rendent le diagnostic différentiel compliqué. Ceci est surtout vrai pour le trouble bipolaire de type II, pour la cyclothymie et les formes à cycles rapides ou ultrarapides. [104] Ainsi, sur 100 patients consultant pour un diagnostic de personnalité *borderline* (selon une étude de Akiskal [105]), on a constaté que 25 d'entre eux présentaient les critères nécessaires au diagnostic de troubles bipolaires (cyclothymie ou trouble bipolaire de type II) lorsqu'on les suivait sur quelques mois.

L'instabilité affective (qui associe colère ou sensation chronique de vide, instabilité de l'humeur, instabilité relationnelle, instabilité de l'image de soi) est commune aux deux entités et ne permet pas de les différencier correctement. Cependant, il pourrait y avoir une différence entre les deux troubles dans la labilité thymique, qui permettrait de les distinguer

d'assez bonne manière : une modification de l'humeur vers la colère ou l'anxiété serait associée au trouble *borderline*, tandis que le passage de l'euthymie à l'élévation de l'humeur ou la tristesse correspondrait au trouble bipolaire. [10][104] De plus, on retrouverait plus souvent de l'agressivité chez les sujets *borderline*. [10] Le *Tableau 17* reprend ces informations.

Il existe par contre dans le trouble *borderline* une composante impulsive qu'on ne retrouve pas dans le trouble bipolaire II (conduite suicidaire, paranoïa, évitement de l'abandon). [104]

On retrouve assez spécifiquement des événements stressants et traumatiques dans l'enfance des sujets *borderline*. Comme expliqué précédemment, l'environnement impacte la régulation de l'expression de gènes et modifie le comportement du sujet (modalités d'attachement et comportement de l'enfant puis de l'adulte). [104]

Trouble de la personnalité <i>borderline</i>	Trouble bipolaire
Instabilité de l'humeur, récurrence des épisodes dépressifs (taux de suicide entre 10 et 15%) Sensitivité interpersonnelle forte Comorbidités anxieuses et addictives Sex-ratio ~ 1	
- Plus soumis aux facteurs déclenchants dans l'enfance - Antécédents de maltraitance - Automutilation fréquente - Trouble de l'attachement avec peur de l'abandon Humeur : - Humeur rapidement labile (d'un jour à l'autre voire même au cours de la même journée), réactive (souvent en rapport avec les événements du jour, notamment relationnels) - Phases plutôt irritables (attention : vrai aussi pour un trouble bipolaire sous anti-dépresseurs...) - Impulsivité, prise de risque chronique - Idées suicidaires et tentatives de suicide dépendantes des facteurs déclenchants	- Âge de début plus précoce - Antécédents familiaux de troubles de l'humeur - Diminution du besoin de sommeil, tachypsychie lors des épisodes (hypo)maniaques - Trouble de l'attachement de type évitant avec peur du rejet Humeur : - Changements d'humeur plus objectivables et spontanés - Phases plutôt euphoriques - Idées suicidaires et tentatives de suicide lors des épisodes dépressifs - Sentiment de tristesse, de vide

Tableau 17 : Critères de comparaison entre trouble de la personnalité borderline et trouble bipolaire. [10][43][104]

En conclusion, l'appartenance de la personnalité limite à l'axe II du DSM-IV-TR (rappelons que cet axe présente les troubles de la personnalité) est remise en cause dans le DSM-5 [25][104] : les variations brutales de l'humeur du sujet *borderline* rappellent celles d'un sujet bipolaire, on peut donc se questionner sur l'appartenance de ce trouble de la

personnalité au spectre bipolaire. [10]

Par ailleurs, étant donné que les traitements thymorégulateurs ont une efficacité validée dans les troubles de la personnalité *borderline*, la question du diagnostic différentiel n'a pour intérêt, au fond, que la connaissance et la compréhension de la psychopathologie. [10]

4. Traits de personnalité et troubles affectifs : vers la notion de spectre bipolaire

1. Les tempéraments affectifs

La notion de tempéraments affectifs est issue de la théorie hippocratique des humeurs, qui date de l'Antiquité. [106] Ces tempéraments représentent la base constitutionnelle de la personnalité, ils sont donc stables chez un individu donné. [107][108]

Pourtant, bien qu'ils fassent partie de la personnalité et non de l'humeur, on a constaté qu'il existait des liens avec les troubles thymiques : un lien génétique, d'une part, et un lien clinique et thérapeutique d'autre part. Qui plus est, le tempérament impacte sur la réponse du sujet face à son environnement et modifie son influence. [107]

Le tempérament n'est pas pathologique en soi, il n'entraîne pas de handicap de fonctionnement du sujet : au contraire, il semblerait que chaque tempérament soit associé à des avantages sociaux, comme par exemple l'esprit d'entreprise et la capacité à diriger qui correspondent plus au tempérament hyperthymique, alors que le cyclothymique serait plutôt créatif, et le dépressif ordonné. [1][106][107]

1a. Histoire de la notion de tempéraments affectifs

Le tempérament est un concept qui remonte à l'Antiquité et la théorie des humeurs d'Hippocrate, et qui revêt une importance variable en fonction des auteurs et des courants de pensées. [106] Il correspond aux manifestations émotionnelles et comportementales innées, qui se basent sur la biologie de la personne. Il ne doit pas être confondu avec le caractère, qui correspond aux réactions acquises et liées à l'éducation et au développement du sujet. [106]

Déjà en 1921, Kraepelin évoquait des dispositions particulières de la personne à la maladie maniaco-dépressive. Ces caractéristiques étaient observables en phase prémorbide, et réapparaissaient lors du retour à l'euthymie chez les sujets bipolaires. Ces tempéraments spécifiques étaient aussi retrouvés chez les apparentés de sujets atteints de troubles bipolaires. [106][107]

D'autres auteurs – Sterlau, Kreschmer, mais également Goodwin et Jamison [22] – se sont ensuite penchés sur ces tempéraments affectifs : selon Sterlau, le tempérament a une base biologique et est donc une dimension stable ; il se révèle à travers les réactions de

l'individu (par exemple le niveau d'énergie). [106][107]

Pour Akiskal, les tempéraments représentent la base de la personnalité d'une part, des troubles bipolaires d'autre part. Ils feraient le lien entre la génétique du sujet et la symptomatologie des premiers épisodes thymiques aigus. [107] Ce sont les travaux d'Akiskal et Mallya [109] qui ont permis de standardiser et de rendre opérationnelle la notion de tempéraments affectifs. Ils ont proposé des outils d'évaluation des tempéraments, se basant sur différents points clés tels que l'humeur, les relations interpersonnelles, le besoin de sommeil, les capacités face aux normes sociales, mais aussi la cognition ou la psychomotricité. Grâce à ces travaux, de nouvelles études ont pu être menées sur les liens entre tempéraments et troubles affectifs (évolution, pronostic de la maladie, mais aussi des questions importantes comme l'observance thérapeutique). [107]

Tempérament cyclothymique
1. Début précoce indéterminé (< 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 mégalomane ; 5. Manifestations comportementales (de meilleure valeur diagnostique) : hypersomnie alternant avec un besoin réduit de sommeil, repli introvertis 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.
Tempérament hyperthymique
1. Début précoce indéterminé (< 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 mégalomane ; vigoureux, entreprenant, imprévoyant, prodigue, impulsif ; bavard ; chaleureux, avide de contact, extraverti ; intrusif, se mêlant de tout ; désinhibé, avide de sensations, avec promiscuité.
Tempérament dysthymique subaffectif
1. Début précoce indéterminé (< 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 jubilation morbide de ses propres échecs.

Tempérament irritable
1. Début précoce indéterminé (< 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.

Tableau 18 : Critères diagnostiques des tempéraments selon Akiskal. [in : 104]

1b. Liens entre tempéraments affectifs et troubles de l'humeur

Selon Akiskal, la fréquence des troubles de l'humeur chez les patients avec un tempérament affectif est augmentée. [107] Inversement, les tempéraments hyperthymique et cyclothymique – notamment – sont plus fréquents dans les familles de sujets bipolaires. [106] L'apparition précoce d'un des tempéraments décrits par Akiskal serait un facteur de risque de développer un trouble bipolaire ultérieur. [4]

Le stress, ou tout facteur environnemental ne laissant pas le temps de s'adapter, entraîne des modifications d'expression génique chez les sujets avec un terrain de vulnérabilité : ceci influe sur le déclenchement de nouveaux épisodes paroxystiques et sur la durée des épisodes. Les traits de personnalité, eux, modifient la façon dont le sujet réagit à l'environnement stressant, et donc modifient l'impact de ces événements de vie. [107]

Les caractéristiques des tempéraments affectifs correspondent, à une échelle sub-syndromique, à celles des épisodes thymiques majeurs. [108] Le tableau récapitulant les tempéraments d'Akiskal (*Tableau 18*) en témoigne.

Les tempéraments affectifs influencent le type d'épisode thymique qui risque de se développer. Un sujet avec un tempérament affectif décompensera plus volontiers dans le sens de la polarité de son tempérament : un hyperthymique évoluera plutôt vers un épisode maniaque, tandis qu'un individu avec un tempérament dépressif aura tendance à développer des épisodes dépressifs majeurs. [107] La survenue d'un épisode mixte correspond plutôt à un tempérament cyclothymique : la mixité peut être considérée comme la résultante de l'apparition d'un épisode aigu de polarité opposée à la polarité « habituelle » du sujet. [106] [107]

Le tempérament affectif influe également sur l'évolution de la maladie. Un sujet au tempérament dépressif aura tendance à développer plus d'accès aigus – et plus sur le versant dépressif –, à faire plus de tentatives de suicide, et à présenter une comorbidité anxieuse majorée en comparaison avec d'autres sujets bipolaires. Un individu

hyperthymique développera surtout des épisodes maniaques ou hypomaniaques et sera plus à risque de faire un virage maniaque sous traitement anti-dépresseur. [107] Le tempérament cyclothymique sera en faveur d'un début du trouble bipolaire par un épisode mixte, les cycles seront fréquemment rapides, et, au cours de l'évolution, les accès maniaques seront plus volontiers dysphoriques que purs. Pour ce tempérament aussi, le risque suicidaire est augmenté. [106]

Qui plus est, les tempéraments affectifs peuvent permettre de choisir le traitement médicamenteux adapté : en effet, un patient hyperthymique placé sous antidépresseur (ceci signifiant qu'il présente un épisode dépressif majeur) aura un risque accru de subir un virage maniaque ou hypomaniaque. Il est donc préférable de traiter ces sujets par thymorégulateurs. [1][107] A noter au passage que les antécédents familiaux de troubles bipolaires ou de virage thymique sous antidépresseurs sont aussi des signaux d'alerte pour une utilisation prudente de ces médicaments. [1]

Les liens entre les tempéraments affectifs et les troubles de l'humeur peuvent être appréhendés sous quatre angles différents [107][110] : soit on considère que la personnalité prédispose aux troubles affectifs (le trouble de l'humeur proviendrait alors du fonctionnement affectif du sujet et de son développement), soit on envisage une influence de l'un sur l'autre : le tempérament modifie le trouble affectif (la personnalité influe sur l'évolution du trouble puisqu'elle joue un rôle dans les relations interpersonnelles, la présentation clinique, la réaction du sujet face aux événements stressants) ou bien c'est le trouble de l'humeur qui modifie la personnalité (l'altération de la personnalité entraîne alors un risque de nouveaux accès thymiques). Enfin, dernière hypothèse, on peut imaginer que la personnalité est en fait une forme d'expression atténuée du trouble : cette hypothèse est la plus retenue puisqu'elle permet de présenter les troubles affectifs comme un continuum avec différents degrés de pathologie.

1c. Intérêt de l'étude des tempéraments affectifs

Comme nous l'avons dit, l'hypothèse qui ressort dans le consensus est l'existence d'un continuum entre tempéraments affectifs et troubles de l'humeur caractérisés. [107] De ce fait, ils doivent être considérés à la fois comme des facteurs de vulnérabilité chez les sujets bipolaires et leurs parents (les tempéraments cyclothymique et hyperthymique sont plus marqués dans les familles de patients bipolaires) [106][107] et comme élément de diagnostic et de classification : les tempéraments permettent de poser des diagnostics plus fins et plus précis. Par exemple, les épisodes dépressifs récurrents chez un sujet au tempérament cyclothymique orientent vers un trouble bipolaire plutôt que vers un trouble dépressif unipolaire. Il permet également de mieux appréhender l'impact de la personnalité sur la symptomatologie paroxystique (puisque la polarité dominante des épisodes est

souvent en lien avec le tempérament affectif), et enfin de concevoir les troubles bipolaires non plus comme différents troubles distincts (bipolaire de type I, bipolaire de type II, etc) mais comme un continuum allant du normal au pathologique. [106][107]

Cette continuité permet d'envisager les troubles de l'humeur comme un spectre élargi et donc d'entrevoir la possibilité d'une plus grande finesse diagnostique : les tempéraments affectifs peuvent influencer la polarité de l'épisode, donc, si un accès aigu de polarité opposé à celle du tempérament se déclare, il fera rentrer le patient dans la catégorie diagnostique de trouble bipolaire plutôt que dans celle de trouble dépressif. [107] En pratique, l'intérêt de l'analyse du tempérament permet de mieux définir les sous-groupes de troubles bipolaires (on parle de spectre bipolaire), et de proposer des traitements adaptés (thymorégulateurs ou antidépresseurs en fonction des polarités).

Pendant, les limites de ces études sont dans la complexité des interactions de tous les paramètres acquis et innés, il reste donc important de développer la recherche afin de trouver des bases plus « simples » à utiliser. [107]

En résumé

- quatre types de tempéraments selon Akiskal ;
- chaque tempérament oriente potentiellement vers un épisode à polarité thymique allant dans son sens (tempérament dépressif ↔ épisode dépressif majeur ; tempérament hyperthymique ↔ épisode maniaque ; tempérament cyclothymique ↔ mixité) ;
- l'apparition d'un épisode de polarité opposée à celle du tempérament doit faire évoquer une bipolarité.

Tempérament	Clinique
Hyperthymique	Sujet exubérant, petit dormeur, grégaire, 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

Tableau 19 : Résumé des caractéristiques des différents tempéraments. [106]

2. La notion de spectre bipolaire ou la représentation de la complexité de la bipolarité

2a. Rappel historique

Avec Kraepelin apparaît le modèle de maladie maniaco-dépressive (MMD), qui demeure assez vaste puisqu'il rassemble dans une même catégorie toutes les affections qui ne sont pas du domaine de la démence précoce : les états alternant manie et dépression sont classés avec les états dépressifs majeurs. [13][14][15]

Pour Kleist, la bipolarité est l'association de deux affections monopolaires : la manie et la dépression. On considère que c'est Leonhard (en 1950) qui a formellement séparé les dépressions dites monopolaires (plus tard appelées troubles unipolaires, puis dépressions récurrentes) des formes alternant entre épisodes maniaques et dépressifs (formes dites non-monopolaires). [3][14] Cette distinction est reprise en 1966 par Angst et Perris notamment [18][19], entre trouble unipolaire et trouble bipolaire. Les arguments scientifiques font que leur dichotomie est reprise par les classifications internationales en 1980.[13][14][21] L'APA, en 1987 (DSM-III-R), ajoute la distinction entre trouble bipolaire de type I et trouble bipolaire de type II. Elle fait également passer le trouble cyclothymique de l'axe 2 (trouble de la personnalité) à l'axe 1 (trouble mental à part entière). [13]

Depuis, deux tendances s'opposent chez les auteurs contemporains : d'un côté les *splitters*, favorables à une individualisation d'un grand nombre de formes cliniques tenant lieu de diagnostics (dans la lignée de Leonhard) ; de l'autre, les *lumpers*, auteurs cherchant à regrouper les troubles affectifs en une seule entité (sans distinguer unipolaire – bipolaire, comme Kraepelin).

Très rapidement, un grand nombre de sous-types de troubles bipolaires a été proposé (*Tableaux 20 et 21*), mais les classifications internationales ne les ont pas tous retenus et se sont bornées à la description des troubles bipolaires de type I, type II, et de la cyclothymie (DSM-IV). [4][14] Les troubles atténués et les tempéraments affectifs ne sont pas évoqués dans les classifications internationales, pourtant, ils sont aussi la source de souffrance et d'invalidité au quotidien, avec un risque accru de tentative de suicide et de toxicomanie malgré l'absence d'un trouble bipolaire caractérisé. [4]

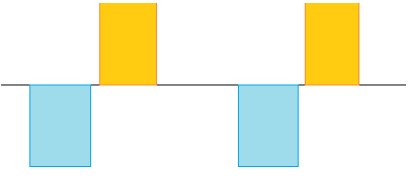
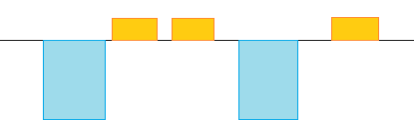
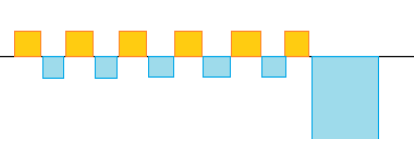
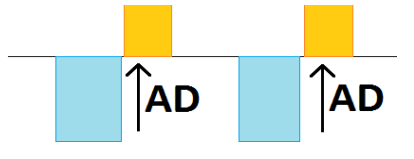
Le but de la notion de spectre bipolaire est de se rapprocher au maximum de la symptomatologie clinique réelle. [41]

BP I	MD
BP II	Dm
BP III	Manie, Hypomanie pharmacologiques Pas d'épisode spontané
BP IV	md : personnalité cyclothymique jamais intense réponse au lithium : bonne ?
BP V	Histoire familiale de bipolarité Pas de symptômes personnels « significatifs »

BP VI	Manie unipolaire Cycles rapides Manies secondaires Manie dysphoriques Etats mixtes Tempéraments
--------------	--

BP : trouble bipolaire ; D : dépression, d : dysthymie ; M: manie ; m: hypomanie

Tableau 20 : Sous-types de troubles bipolaires selon Klerman. (1981) [13][14]

BP I	Maladie Maniaco-dépressive	
BP II	Dépression + épisodes hypomaniaques spontanés, clairement délimités	
BP II ½	Dépression + tempérament cyclothymique	
BP III	Dépression + hypomanie en lien avec un traitement antidépresseur ou autre traitement somatique	
BP IV	Dépression + tempérament hyperthymique	

AD : antidépresseur ; BP : bipolaire.

Tableau 21 : Classification des sous-types de troubles bipolaires selon Akiskal et Pinto (2000) [in 14] et schématisation des troubles. [48]

Akiskal et Pinto décrivent aussi le trouble bipolaire ½, correspondant au trouble schizo-affectif, le trouble I ½ (dépression majeure suivie d'une phase prolongée d'hypomanie), et le trouble III ½ (modifications thymiques en lien avec la prise de substances psychoactives : toxicomanie, alcoolisme). [14][111] Klerman, vingt ans auparavant, utilisait déjà une subdivision plus ou moins semblable, et rajoutait le trouble bipolaire V (antécédents de troubles bipolaires chez les apparentés), et les bipolaire VI (récurrences maniaques uniquement). [111]

2b. Face à l'hétérogénéité de la bipolarité : reconsidérer les limites et les critères

La très grande hétérogénéité clinique et évolutive des troubles bipolaires explique que la vision de Kraepelin ait rapidement été considérée comme restrictive. [1][108] Les nombreuses catégories de troubles bipolaires sont, à l'heure actuelle, regroupées sous forme de spectre, ce qui permet une continuité entre les tableaux cliniques. Ainsi, l'avantage de la notion de spectre bipolaire est que, face à une clinique complexe, avec recouvrement symptomatologique possible entre les affections, on englobe dans ce continuum les pathologies intermédiaires et consensuelles et, n'ayant pas de « cadre », on peut passer d'une forme à l'autre (*Figure 15*). [13][39]

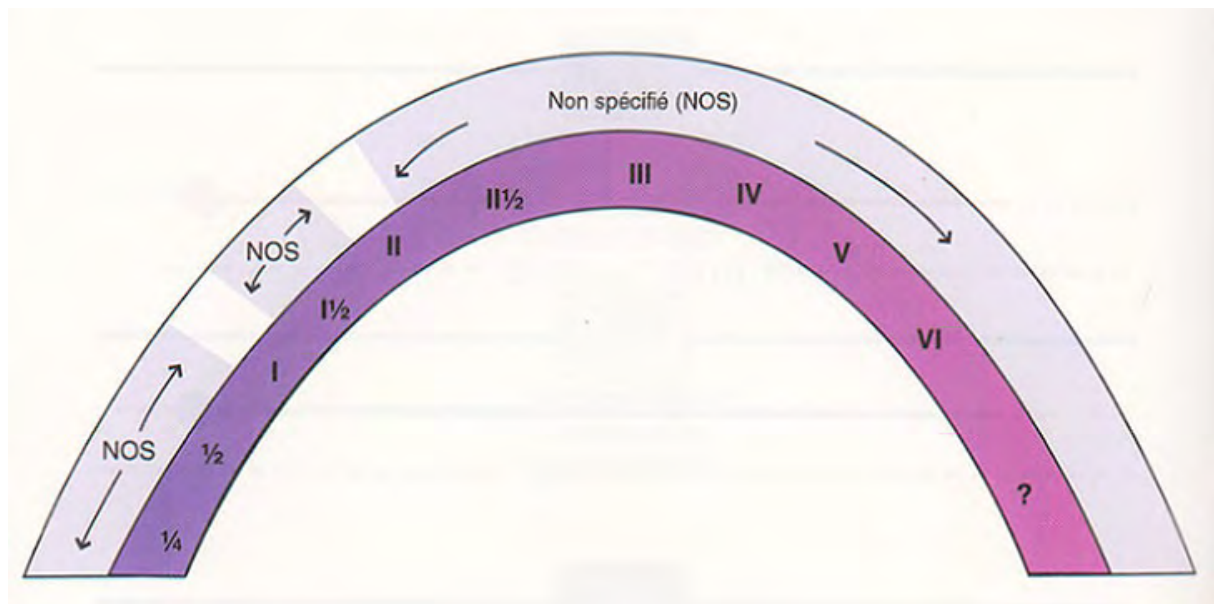


Figure 15 : Spectre bipolaire. [39]

Étant donné que les tempéraments affectifs correspondent à des formes sub-syndromiques des troubles de l'humeur, avec des symptômes difficilement repérables, le concept de troubles bipolaires a été élargi vers les troubles de la personnalité. En conséquence, ceci augmente certes la prévalence des troubles thymiques, mais cela permet aussi – et surtout – de proposer des traitements appropriés aux sujets souffrant d'un trouble de la personnalité. [1][4]

De façon consensuelle, on considère qu'il existe deux types de troubles bipolaires caractérisés : le trouble de type I et le trouble de type II (*Figure 15*). [4][39] Ceci étant dit, avec la notion de spectre et non plus de troubles distincts, la bipolarité n'est plus considérée comme la simple alternance d'accès thymiques paroxystiques, mais comme un dérèglement global de l'humeur dans la vie du sujet : les tempéraments affectifs, qui sont des traits permanents de l'individu, influent sur la pathologie bipolaire et entraînent au quotidien une labilité thymique et une instabilité émotionnelle, en plus des phases de « crise ». [4]

De fait, si l'on élargit le panel des formes cliniques que l'on peut inclure dans le spectre bipolaire, on modifie complètement les données épidémiologiques: par exemple, selon ce concept, entre un tiers et la moitié des dépressions majeures appartiendraient en fait au spectre bipolaire (ce ne serait qu'une phase dans le développement de la bipolarité, donc) et non pas aux troubles dépressifs. [111]

Dans la nosographie bipolaire, au-delà de la question du tempérament, d'autres éléments viennent étayer l'intérêt de la notion de spectre bipolaire. Ainsi, on peut se questionner sur la place du trouble schizo-affectif : celui-ci appartient – en terme de classification – aux troubles psychotiques. Néanmoins, ceci ne se base que sur la place des

modifications de l'humeur dans le tableau clinique : les troubles psychotiques côtoient les troubles thymiques, mais ces derniers ne sont pas pour autant prioritaires (selon la règle de Jasper qui dit que, face à ces deux catégories de symptômes, ce sont toujours les signes psychotiques qui priment pour le diagnostic). Cette règle a été contredite lorsqu'on a accepté l'idée qu'un épisode maniaque, dépressif ou mixte (appartenant donc au registre de la bipolarité et non du trouble psychotique) puisse présenter des symptômes psychotiques (congruents à l'humeur ou non). [1] Serait-il alors possible d'étendre le spectre bipolaire vers certaines formes psychotiques ? La schizophrénie et la bipolarité ont des bases biologiques communes et un lien nosographique entre elles n'est pas inenvisageable.

Ensuite, la question de seuil clinique de l'épisode pour que le trouble bipolaire soit caractérisé (trois jours pour un épisode hypomaniaque, sept pour une phase maniaque, quinze pour un épisode dépressif majeur) semble importante. En effet, ces durées proposées par les classifications internationales omettent l'existence de souffrance sociale dans la vie du sujet pour des épisodes beaucoup plus brefs ou « mineurs ». Cette remarque rejoint l'idée du continuum entre tempéraments et épisodes aigus, et explique qu'il est important d'intégrer les troubles de la personnalité dans ce spectre afin de pouvoir proposer des thérapeutiques adaptées. [1]

On peut donc repousser encore la notion de spectre vers le modèle du continuum, qui recouvre les entités nosographiques depuis la schizophrénie (au sens large), en passant par les troubles de l'humeur (bipolaires et unipolaires) et les troubles schizo-affectifs. [39] En effet, on peut considérer que la schizophrénie représente la limite du spectre des troubles de l'humeur. Simplement, dans celle-ci, les symptômes psychotiques sont si sévères qu'ils masquent les symptômes thymiques. [39] Les figures 16 et 17 ci-dessous présentent ce modèle du continuum.

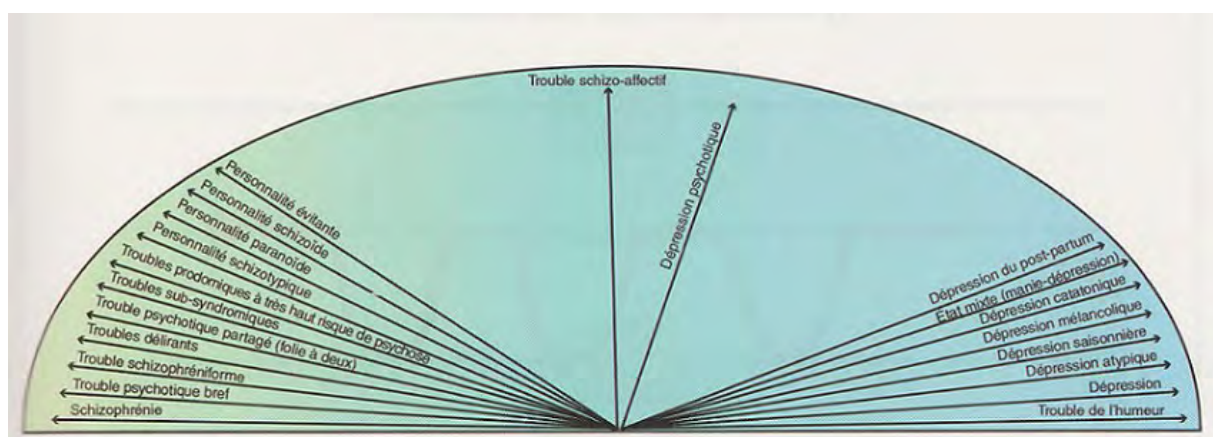


Figure 16 : Modèle du continuum. [39]

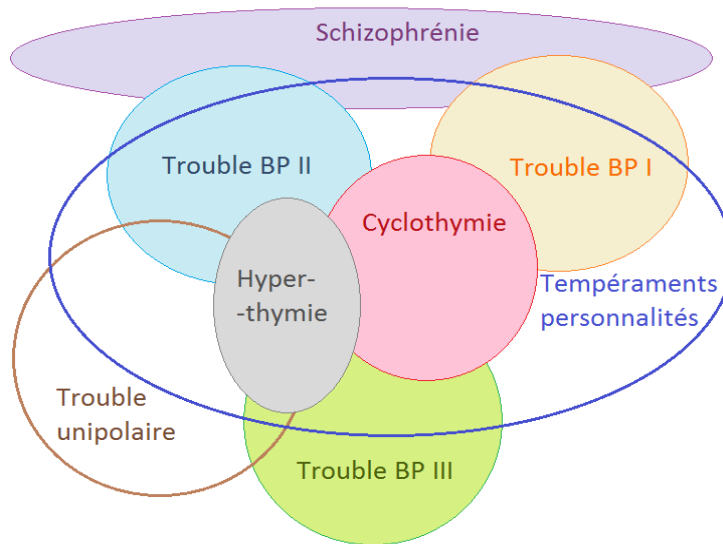


Figure 17 : Schématisation du modèle du continuum. [111]

La conception élargie des troubles bipolaires permet

- une plus grande finesse diagnostique ;
- d'intégrer les tempéraments et personnalités et de proposer des traitements psychologiques et pharmacologiques ;
- de prendre conscience du risque de bipolarité chez un sujet présentant un épisode dépressif.

PARTIE III : PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES

I. Pharmacothérapie

1. Prérequis sur les stabilisateurs de l'humeur et sur l'élaboration des recommandations internationales

1. Thymorégulateurs : l'absence de définition consensuelle

« Thymorégulateurs : médicaments capables de prévenir les récides dépressives et/ou maniaques des troubles de l'humeur, ils ont en outre en commun d'être efficaces pour le traitement curatif de l'accès maniaque » [43]

Le traitement des troubles bipolaires passe par l'utilisation de thymorégulateurs (aussi appelés normothymiques ou stabilisateurs de l'humeur). [74] Cette notion de stabilisateur de l'humeur est apparue pour la première fois dans les années 60, en référence aux propriétés préventives du lithium sur les récides dépressives et maniaques dans le trouble bipolaire. Après confirmation de ces propriétés prophylactiques – dans les années 70 –, la notion contemporaine de thymorégulation a fait surface. [112]

Le terme « thymorégulateur » n'est pas officiellement reconnu par la FDA (*Food and Drug Administration*). [76][112][113] De son côté, l'*Anatomical Therapeutic Classification* n'intègre pas de catégorie « stabilisateurs de l'humeur » dans ses travaux : le lithium est

classé dans les antipsychotiques, les anticonvulsivants dans les antiépileptiques. [112] Ainsi, les définitions se sont multipliées selon les auteurs et ne font pas consensus [76][112][113][114][115] : la définition présentée ci-dessus n'est donc qu'un exemple parmi d'autres. Qui plus est, dans les pathologies psychiatriques, l'humeur est généralement impliquée : de fait, tout psychotrope peut être considéré comme « thymorégulateur », [117] ce qui accroît la difficulté à trouver une définition précise et fait de la famille des stabilisateurs de l'humeur une classe hétérogène. [113]

Classiquement, malgré les disparités entre auteurs, les définitions insistent sur le caractère crucial de la prévention des récurrences. [112][114] La double action curative et/ou préventive ne fait pas consensus : par exemple, pour certains, un thymorégulateur prévient la survenue d'épisodes ultérieurs et n'aggrave pas l'épisode en cours (préventif mais pas curatif), pour d'autres, le stabilisateur de l'humeur agit sur un pôle thymique sans aggraver l'autre polarité, enfin, les derniers proposent qu'une molécule peut prétendre répondre à la définition si elle dispose des deux modes d'action (préventif et curatif) sur les deux pôles thymiques (maniaque et dépressif). [112][113][116] Le lithium est le seul produit qui répond à cette dernière définition : c'est le seul thymorégulateur au sens strict. [112][117][118][119] Par conséquent, en fonction des critères pris en compte pour la définition d'un thymorégulateur, celle-ci est plus ou moins précise et difficile à remplir pour une molécule. [112][113]

Ainsi, les médicaments ayant une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans les troubles bipolaires n'exercent pas tous les quatre actions possibles (traitement curatif de la manie, traitement curatif de la dépression, prévention des récurrences maniaques, prévention des récurrences dépressives). Pour reprendre les termes de S.M. Stahl [76], certains thymorégulateurs seront plutôt orientés vers le traitement de la manie et traiteront et stabiliseront l'humeur « depuis le haut », d'autres molécules seront plutôt orientées vers les phases dépressives et auront une efficacité pour remonter l'humeur « à partir du bas » (*Figures 18 et 19*).

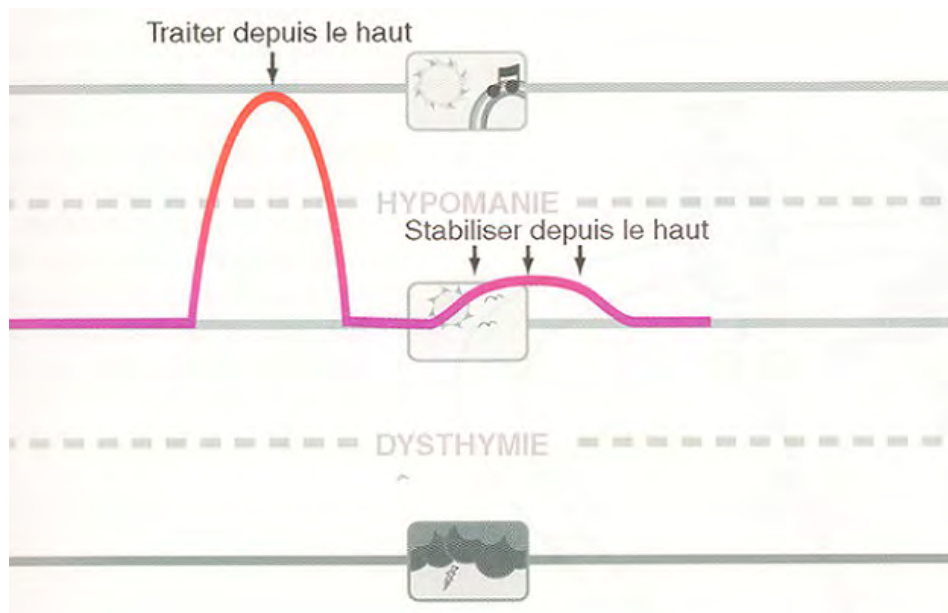


Figure 18 : Thymorégulateurs orientés « manie ». [76]

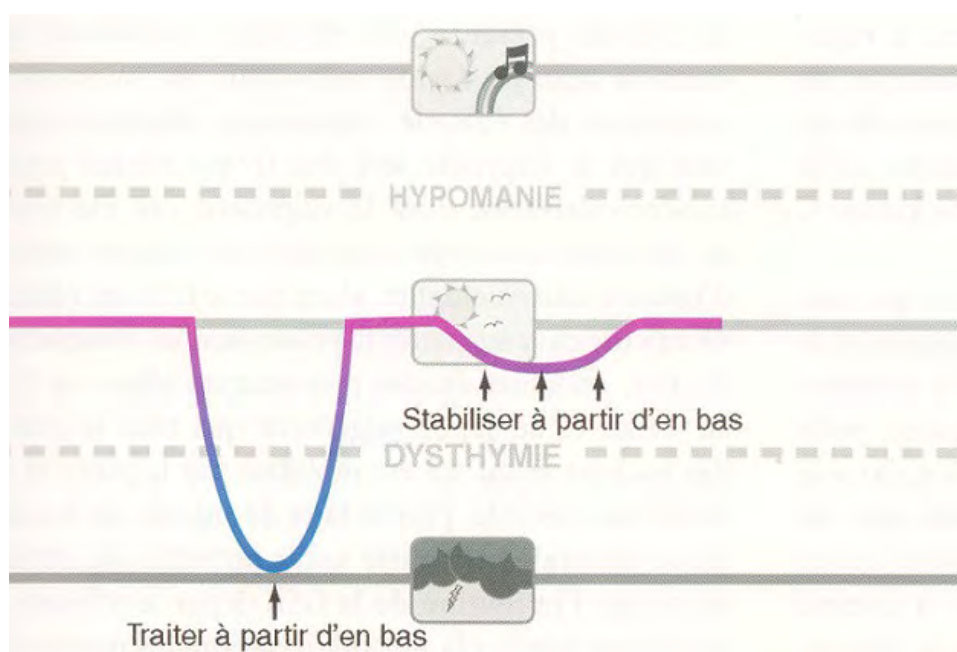


Figure 19 : Thymorégulateurs orientés « dépression ». [76]

La classe des thymorégulateurs inclut trois grands groupes de psychotropes [113] :

- les sels de lithium (Téralithe ® – carbonate de lithium – est le seul restant disponible sur le marché [74][117]) ;
- les anticonvulsivants : acide valproïque (Dépakote ®, Dépakine ®, Dépamide ®), carbamazépine (Tégrétol ®), lamotrigine (Lamictal ®) ;
- les antipsychotiques atypiques (APA, ou antipsychotique de deuxième génération : AP2G) : quétiapine (Xeroquel ®), rispéridone (Risperdal ®), aripiprazole (Abilify ®), olanzapine (Zyprexa ®) sont les seuls à avoir reçu l'AMM en France dans les troubles

bipolaires.

2. Élaboration des recommandations professionnelles

Une recommandation professionnelle, dans le cadre de la santé, est une « proposition développée de façon méthodique, utilisée pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés pour des circonstances cliniques spécifiques ». [118][120][121]

2a. Objectif de ces recommandations

L'objectif des recommandations professionnelles est d'améliorer la qualité et la sécurité des soins prodigués au patient en [113][120] :

- intégrant les nouvelles connaissances scientifiques à la pratique quotidienne ;
- proposant une harmonisation des pratiques (dans le sens de la réduction des soins inutiles) ;
- facilitant pour le médecin les décisions dans la prise en charge du patient (par des informations synthétiques basées sur des connaissances récentes).

2b. Méthodologie d'élaboration

Les recommandations professionnelles (ou *guidelines*) sont développées selon deux méthodologies. [121]

La première technique conduit à des recommandations appelées « recommandations professionnelles fondées sur les preuves » (*Evidence-based treatment guidelines*). [118][120][121][122] Le principe est de procéder à une évaluation critique et méthodique de la littérature scientifique internationale à un moment donné par un groupe d'experts. [113][120][121][122] Pour chaque étude analysée, le groupe de travail s'attache à vérifier la méthodologie qui a été employée pour la mener à bien. En fonction de cette méthodologie, on peut dégager des niveaux de preuves et en hiérarchiser la qualité (*Tableau 22*). Ainsi, un haut niveau de preuve (fourni par des études randomisées contrôlées) conduira à la rédaction de recommandations de première intention. A l'inverse, des preuves scientifiques de moins bonne qualité (étude non contrôlée, non randomisée, cas-témoin...) permettront de rédiger des recommandation de seconde, voire de troisième ligne. [113][120]

Au terme de cette analyse, le groupe de travail rédige les recommandations professionnelles, puis un groupe de lecture donne son avis formalisé sur le fond et la forme de la *guidelines* avant validation. [120][121]

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	Grade des recommandations
Niveau 1 - Essais comparatifs randomisés de forte puissance	Grade A Preuve scientifique établie

- Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision fondée sur des études bien menées	
Niveau 2 - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohorte	Grade B Présomption scientifique
Niveau 3 - Études cas-témoin	Grade C Faible niveau de preuve scientifique
Niveau 4 - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas - Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	

Tableau 22 : Gradation des recommandations selon la Haute Autorité de Santé. [123]

La deuxième méthodologie consiste à se baser sur l'avis et l'expérience d'un panel d'experts. Elle conduit à la rédaction de recommandations professionnelles fondées sur les pratiques (Consensus formalisés d'experts ou *consensus-based treatment guidelines*). [113][118][120][121] Ces *guidelines* apportent des réponses à des situations cliniques pour lesquelles les études fournissant de hauts niveaux de preuve sont rares ou controversées. [113][120][122]

A l'heure actuelle, il n'y a pas en France de recommandations fondées sur les preuves : il faut se reporter aux recommandations internationales. [113][122] Néanmoins, une recommandation formalisée d'experts, publiée par l'AFPBN (Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie) et portant sur le dépistage et la prise en charge du trouble bipolaire est disponible depuis 2010. [113][120][124] La mise à jour de ces recommandations, du fait du développement rapide de nouvelles stratégies thérapeutiques disponibles en France ces dernières années, a été publiée en 2014. [125] Par ailleurs, la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié en 2009 un guide médecin sur la bipolarité. En terme méthodologique, on ne peut pas parler de recommandation professionnelle, néanmoins l'objectif de cette publication l'en rapproche : elle vise à être un outil de référence pour la pratique quotidienne du médecin. [91][121]

2c. Limites de ces recommandations professionnelles

Depuis la parution des recommandations professionnelles de l'*American Psychiatric Association* en 1994, de nombreuses *guidelines* ont vu le jour à travers le monde. [121]

La première limite concerne les groupes de travail eux-mêmes : d'un groupe à l'autre, la méthodologie choisie peut varier (hiérarchisation différente des études selon les groupes,

conduisant à des qualités de preuves différentes et donc des lignes thérapeutiques différentes), mais aussi le positionnement vis à vis de certains paramètres (favoriser la tolérance ? Favoriser l'efficacité?), l'intégration d'études négatives à l'analyse des données. Ces disparités conduisent parfois à des recommandations professionnelles divergentes sur certains points. [113][120][121][122] Nous pouvons ainsi prendre deux exemples probants :

- la place du lithium dans la stratégie thérapeutique : selon la recommandation de la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP), qui prend en compte les études négatives (pas de différence d'efficacité entre le lithium et le placebo), le lithium n'est positionné qu'à un niveau de preuve D (niveaux allant de A à F) dans le traitement de la dépression bipolaire. A l'inverse, la CANMAT (*Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment*) ne tient pas compte de ces études négatives et place donc le lithium à un niveau de preuve 1 (sur quatre niveaux) et le préconise donc dans les stratégies de première ligne. [113][120][121][126]
- le choix de la monothérapie ou de la bithérapie dans le traitement de la manie : il a été démontré (par des études randomisées contrôlées, donc de haut niveau de preuve) que l'efficacité des associations Lithium + AP2G ou Valproate + AP2G était supérieure à celle des monothérapies par lithium ou valproate seuls, mais que ces bithérapies entraînaient aussi plus d'effets indésirables. [113][120] Les groupes de travail se positionnent différemment :
 - ceux – dont la HAS, le NICE et la WFSBP font partie – qui préfèrent privilégier la sécurité d'emploi et l'alliance thérapeutique en utilisant la monothérapie en première intention (*first choice medication*) : ainsi, on réduit le risque d'apparition d'effets indésirables. La bithérapie n'est préconisée que dans le cadre d'un épisode maniaque sévère ou lors d'épisodes légers à modérés mais ayant présenté une mauvaise réponse (inefficacité partielle ou totale) à l'ensemble des monothérapies retrouvées dans les recommandations internationales. [113][120]
 - ceux, comme la CANMAT, l'ISBD ou le NHRMC, qui privilégient l'efficacité de la bithérapie en première ligne (malgré des effets indésirables plus importants), sans notion de sévérité de l'épisode maniaque. [113][120]

Deuxièmement, les recommandations professionnelles fondées sur les preuves sont confrontées à une limite intrinsèque aux études qu'elles analysent. En effet, les études scientifiques sont souvent éloignées de la réalité clinique : inclusion uniquement de patients bipolaires de type I, population de moins de 65 ans, pas de comorbidité, durée des études rarement supérieures à un an... en bref : les études restent restrictives face aux multiples cas cliniques qui s'offrent à la pratique quotidienne. [120]

Enfin, troisième limite, il arrive qu'il n'existe pas de *guidelines* au sujet d'un

médicament donné : ceci est souvent le fait de l'absence d'étude de niveau de preuve suffisant, et non pas en lien avec un manque d'efficacité de la molécule. [120] Par exemple, il y a très peu d'études disponibles concernant l'efficacité des antipsychotiques atypiques dans la dépression bipolaire (versus placebo), ce qui les fait régresser dans le classement des stratégies thérapeutiques dans cette indication, mais ne veut pas dire qu'ils sont inefficaces. [126]

Concernant les recommandations formalisées d'experts, l'avantage de la méthodologie – accepter les avis d'experts du domaine comme des *guidelines* – est aussi sa faiblesse, puisqu'on accepte de créer des recommandations qui ne se basent pas sur des preuves scientifiques. [113][120] Elles semblent cependant complémentaires des recommandations fondées sur les preuves : malgré leur perte en reproductibilité, elles permettent une approche « de terrain » et de se pencher sur des interrogations plus individualisées, qui ne font pas l'objet d'études scientifiques. [113][115][120]

Recommandations fondées sur les preuves [113][120]

- intérêt : facilitent l'intégration des nouvelles connaissances scientifiques à un instant t à la pratique clinique ; graduent les stratégies en fonction des niveaux de preuve et donc aident le praticien dans ses décisions ;
- inconvénients : méthodologie variable entre les groupes de travail ; se basent sur des études éloignées de la pratique clinique ; si pas d'étude, une molécule peut régresser dans les niveaux de stratégie ;
- intérêt des recommandations formalisées d'experts qui fournissent des informations complémentaires sur les cas controversés ou pour lesquels les études sont rares.

2. Thymorégulateurs conventionnels

Les thymorégulateurs conventionnels sont représentés par les sels de lithium et par les anticonvulsivants. [74][126]

Les recommandations internationales les placent en premières lignes des traitements des troubles bipolaires. Ceci dit, à l'heure actuelle, les groupes de travail orientent leur discours vers des stratégies thérapeutiques de plus en plus personnalisées. [75]

1. Sels de lithium : une littérature foisonnante

Les sels de lithium représentent le traitement pharmacologique de référence dans la prise en charge du trouble bipolaire. Les études scientifiques et revues de littérature au sujet de son efficacité, de sa tolérance et de son utilisation sont pléthores et ne permettent pas de

doute quant à son efficacité probante. [11][113][114][115][117][118][119][127][128][130][131][132]

1a. Histoire

La première publication au sujet de l'utilisation du lithium date de 1859, et concerne le traitement de la maladie goutteuse. La saisonnalité des symptômes articulaires, le caractère intercurrent (avec des phases de crise goutteuse et des périodes de rémission), associés à l'origine prétendument cérébrale de la goutte, entraînent par analogie une extension de l'utilisation du lithium dans les indications psychiatriques – notamment au Danemark, sous l'impulsion des frères Lange (entre 1884 et 1894). Successivement, d'autres auteurs à travers le monde se penchent sur l'efficacité des sels de lithium. [119]

Il faut attendre 1949 pour que John Cade, médecin australien, publie un article démontrant l'efficacité du lithium dans l'épisode maniaque. [11][74][117][118][119][131][132][133] On considère cette publication fondatrice : le lithium représente le premier psychotrope de la psychiatrie moderne. [11][119][131] S'en suit toute une série de travaux (notamment en France) sur l'efficacité anti-maniaque du lithium, dont l'une des plus remarquables est menée par le Danois Mogens Schou en 1954. [134] Il s'agit d'une étude contrôlée versus placebo, au cours de laquelle M. Schou et ses confrères surveillent les paramètres biologiques (notamment la lithiémie, à l'aide du spectrophotomètre de Beckman) et paracliniques (électrocardiogramme (ECG) et électro-encéphalogramme (EEG)). [11][74][118][119][132] M. Schou souligne l'intérêt capital du suivi du taux sérique de lithium pour limiter les risques d'intoxication (dans son étude, un patient est décédé avec une lithiémie à 4,5 mEq/L) et rester dans la fenêtre thérapeutique, celle-ci étant très proche de la dose toxique. [11][74][119][134] A sa suite, d'autres études corroborent les résultats. [119]

L'efficacité anti-maniaque du lithium fait consensus, néanmoins les auteurs constatent qu'à l'arrêt du traitement, la rechute est systématique. [119] De fait, l'action prophylactique du lithium a été démontrée dans les années 60, et elle reste à ce jour son indication la plus documentée. Cette action préventive serait particulièrement vraie pour les récurrences maniaques, un peu moins pour les récurrences dépressives bipolaires. [74][119] Les lithiémies d'entretien peuvent être diminuées par rapport à celles traitant les épisodes maniaques. [119]

Le lithium obtient son AMM en France en 1972 dans le traitement des psychoses maniaco-dépressives, plus de vingt ans après la découverte de ses propriétés curatives et préventives [118][132], et son utilisation au long cours dans la prévention des récurrences bipolaires est approuvée en 1974 par la FDA. [131]

1b. Indications et modalités d'utilisation des sels de lithium

A l'heure actuelle en France, seul le carbonate de lithium (Téralithe ®, comprimés à

250 ou 400mg) est disponible. Le Neurolithium ® (citrate), qui existait en solution buvable, n'est plus commercialisé en France depuis 2009. [74][117] Deux études, toutes deux datant de 1955, montrent que le carbonate de lithium est plus efficace que le citrate, et ce à des doses moins élevées (ce qui veut aussi dire mieux toléré par le patient). [119]

Le terme « lithium », dans la suite de ce travail, se rapportera au sel de lithium.

1b. 1. Généralités

Le lithium est la seule molécule active de manière curative et préventive dans le trouble bipolaire. [119] Il est donc indiqué dans le traitement curatif de la manie et de la dépression bipolaire, en traitement prophylactique, il trouve ses applications dans la maintenance des troubles bipolaires (prévention des récurrences maniaques et dépressives), dans les troubles schizo-affectifs (où le lithium est le seul produit à avoir une indication en prévention), et dans la prévention du risque suicidaire. [74][76][119][127][130]

Si le choix de la lithiothérapie est censé s'imposer d'emblée chez un patient bipolaire, il peut aussi se baser sur certains facteurs prédictifs de bonne ou de mauvaise réponse au lithium (*Tableau 23*). Ces facteurs, déterminés à la suite de nouvelles données scientifiques, doivent aider le praticien à la prise de décision concernant la mise en place d'un traitement par lithium [115][119][127] :

Facteurs prédictifs d'une efficacité anti-maniaque	Facteurs prédictifs de réponse partielle ou absente au lithium
- Bonne réponse au lithium lors d'un épisode maniaque antérieur - Efficacité d'une lithiothérapie dans la semaine suivant l'instauration - Épisode maniaque « classique » (euphorique) - Nombre limité d'épisodes antérieurs - Absence de cycles rapides - Pas de comorbidité de type abus de substance - État maniaque d'intensité modérée - Séquence des épisodes : manie – dépression – euthymie + rapport érythroplasmaticque (REP, qui témoigne de la pénétration cellulaire et de l'observance [127][129][131]) élevé : entre 0.3 et 0.4 mmol/L.	- Manie dysphorique ou états mixtes - Cycles rapides - Abus de substances (alcool, toxiques) - Age de début tardif des épisodes - État maniaque secondaire à une cause organique - Troubles graves de la personnalité - Séquence des épisodes : dépression – manie – euthymie + si sujet isolé, conflits conjugaux, structure psychorigide, personnalité pathologique ou traits névrotiques → plus haut risque de mauvaise observance et donc de mauvaise réponse.

Tableau 23 : Facteurs prédictifs de réponse au lithium en phase maniaque. [74][119][127][129][131][132]

Ceci étant dit, l'efficacité du lithium pour les différentes phases du trouble bipolaire varie selon les concentrations plasmatiques obtenues : la lithiémie cible ne sera pas la même si l'on traite une phase maniaque, dépressive, ou si l'on cherche à établir un

traitement prophylactique des récides.

L'autre élément important à prendre en considération dans l'utilisation du lithium est sa fenêtre thérapeutique étroite, qui a conduit, certes, à sa mauvaise réputation – le lithium est considéré comme une molécule peu maniable – mais aussi à l'élaboration de modalités d'utilisation strictes pour palier à ce problème.

1b. 2. Fenêtre thérapeutique, indications selon la lithiémie et modalités du traitement

1b. 2a. Fenêtre thérapeutique

La fenêtre thérapeutique du lithium est étroite : sous-dosé, le traitement est inefficace ; surdosé, il entraîne rapidement des effets indésirables (qui sont donc dose-dépendants et tendent à se résorber avec la diminution de la posologie) voire des signes d'intoxication. [76][119] Le contrôle des taux sanguins au cours du traitement est donc primordial pour assurer une observance optimale (trop d'effets indésirables entraînent la rupture de l'alliance thérapeutique et du traitement). [74]

1b. 2b. Indications selon la lithiémie

Le trouble bipolaire de type I (caractérisé par des phases maniaques) est le tableau le plus typique, et celui pour qui la lithiothérapie doit systématiquement être mise en place en première intention. [115][116][119]

En phase maniaque, les lithiémies efficaces sont hautes et se situent entre 0.8 et 1 mmol/L. [119][127] Certaines sources [74][113][119] fixent la norme haute à 1.2 mmol/L. Ceci dit, si le lithium est particulièrement indiqué dans la manie typique (efficacité chez 60 à 95% des patients si la lithiémie est correcte ! [74]), il l'est un peu moins dans les états mixtes ou les formes sévères (formes délirantes) : dans ces deux cas, l'association à une autre molécule (anticonvulsivant ou antipsychotique) sera justifiée [74][119], les neuroleptiques présentant une efficacité légèrement supérieure dans ces formes. [113] De plus, le supposé délai d'action du lithium [74][127], associé à son faible pouvoir sédatif, conduisent souvent à la co-prescription en début de traitement, malgré les recommandations internationales qui placent la monothérapie en première intention. [113] A noter que dans les grandes études comparant lithium, valproate et quétiapine, le lithium ne présentait pas de différence de délai d'action par rapport aux deux autres molécules. [127]

La dépression bipolaire sera prise en charge correctement avec des taux sériques en lithium situés entre 0.4 et 0.6 mmol/L. [119] Le lithium est considéré comme efficace, mais son effet curatif dans la dépression bipolaire semble modeste comparé à la manie. [74][76] [114][127] Huit études randomisées contrôlées par placebo sur neuf montrent l'efficacité du lithium dans le traitement de l'épisode dépressif aigu bipolaire, mais ces études sont

anciennes et leur méthodologie critiquable. [127] Les études plus récentes ne démontrent pas de différence d'efficacité significative entre lithium et placebo. [127] La place de la lithiothérapie en première ligne de la prise en charge curative de la dépression bipolaire peut donc être discutée. De plus, comme nous le disions précédemment, sa place dans les recommandations internationales diverge selon le point de vue des groupes de travail, qui ne le rangent pas forcément parmi les stratégies de première intention. [113][119][120][121][126] Dans tous les cas, l'avantage de l'utilisation du lithium réside dans l'absence de virage maniaque comparé aux antidépresseurs. [74]

Dans le cadre prophylactique des récurrences, la lithiémie conseillée doit être entre 0.6 et 0.8 mmol/L. La différence d'efficacité du lithium est également mentionnée entre la prévention des récurrences maniaques et la prévention des récurrences dépressives : le lithium serait plus efficace en prophylaxie de la manie. [119][127] Dans cette dernière indication, les groupes de travail (WFSBP, CANMAT et ISBD) convergent pour recommander le lithium en première intention (rang A1) dans les troubles bipolaires de type I. Pour prendre un chiffre en exemple parmi la riche littérature sur l'efficacité prophylactique du lithium et afin d'illustrer les raisons de ce consensus, il faut savoir que le pourcentage des récurrences sous lithium est de 37%, alors qu'il est de 79% sous placebo. [119]

La prévention du risque suicidaire par le lithium est aussi richement étayée par de nombreuses études comparant des populations bipolaires sous lithium et d'autres non-traitées (sous placebo ou sous comparateurs actifs) et par les études observationnelles : en effet, les propriétés de la molécule – anti-impulsives et anti-agressives – sont évoquées depuis plus de vingt ans. [119][128] Les troubles bipolaires sont associés à un risque suicidaire accru, la prise en charge doit donc aussi passer par la diminution de la mortalité par suicide. [128]

Le lithium est efficace aussi bien dans la prévention des suicides aboutis que dans les tentatives : il diminue par 5 le taux de conduites suicidaires comparé à la population non-traitée par lithium, ce qui rapproche la mortalité par suicide des patients bipolaires sous lithium de celle en population générale. [119][128] Les méta-analyses des études sur le long terme et s'intéressant au lithium et aux risques suicidaires montrent une réduction des actes suicidaires de 80% chez les patients traités depuis plus de 18 mois, et une diminution de la létalité des tentatives. [128] La supériorité du lithium sur la carbamazépine dans la réduction des passages à l'acte a été objectivée. [128] Par ailleurs, il est d'ores et déjà important de signaler la place primordiale des stratégies psychosociales et psychoéducatives dans la prise en charge globale du patient : ainsi, une étude a montré que l'adjonction de la psychothérapie au traitement par lithium pendant deux ans chez des patients faisant des tentatives de suicides réduisait de 18 fois ce risque. [128]

En conclusion, la fourchette globale de lithiémie comprise entre 0,6 et 1,3 mmol/L. [113] La lithiémie minimale efficace est comprise entre 0.4 et 0.8 mmol/L pour la polarité dépressive, et entre 0.5 et 0.9 mmol/L pour la forme Téralithe ® 250 mg. Pour les accès maniaques et le Téralithe ® LP 400 mg, la lithiémie sera effective à des valeurs plus élevées, entre 0.8 et 1.2 mmol/L. [74][115][119][129]

La posologie conduisant à une lithiémie située dans une fourchette entre 0.6 et 0.8 mmol/L semble correspondre au meilleur compromis efficacité – effets indésirables en période euthymique. [115]

C'est là toute la difficulté de la mise en place d'un traitement par lithium : arriver à un équilibre correct de la balance bénéfice-risque. A taux élevé (0.8 à 1.0 mmol/L), la protection est meilleure (une étude a par exemple comparé trois groupes traités par doses de lithium efficaces différentes : 0.6-1.2 mEq/L, inférieur à 0.6 mEq/L, et placebo. Il en ressort que l'effet préventif sur les récives dépressives et maniaques est significativement plus important dans le groupe ayant les taux sériques élevés, en comparaison avec les deux autres groupes. [127]) mais les effets indésirables sont aussi majorés. A lithiémie trop faible, les effets secondaires sont moindres, ce qui favorise l'observance, mais les rechutes sont plus fréquentes. [74][119][131]

La lithiémie optimale correspond à la dose minimale efficace sur les récives maniaques et dépressives, mais sa valeur fait débat. [127] Une revue de cinq études randomisées contrôlées, en 2008, statuait que la concentration plasmatique minimale efficace, à long terme, était de 0.4 mmol/L, et que la réponse optimale du patient au traitement apparaissait pour des valeurs plasmatiques situées entre 0.6 et 0.75 mmol/L. [127] Pour d'autres, un taux sérique en lithium inférieur à 0.6 mEq/L était, au contraire, associé à une élévation du risque de récive maniaque (mais pas dépressive). [127] La solution réside probablement dans la détermination individualisée de la lithiémie minimale optimale, avec contrôle de l'apparition d'effets indésirables (signe de surdosage) ou au contraire de symptômes précurseurs d'une récive (signe de sous-dosage). [119][131]

1b. 2c. Modalités du traitement pour une prise en charge idéale

Afin de maîtriser au mieux la lithiémie et limiter les risques d'intoxication, les études s'accordent sur l'importance d'un dosage sérique régulier. [74][76] En début de traitement, celui-ci sera effectué toutes les semaines afin d'ajuster la posologie de façon progressive. [74][119] Une fois le taux sérique optimal en lithium atteint, les dosages seront espacés peu à peu jusqu'à être effectués tous les six mois (deux mois en cas de grossesse ou de lithiémie élevée). [74] Cette surveillance régulière s'explique par le fait qu'une variation de la lithiémie, même minime (0.1 à 0.2 mmol/L) suffit à déséquilibrer le traitement. [119][131]

Comme nous le disions précédemment, la concentration plasmatique cible en lithium

dépend de la phase de la maladie bipolaire, et de la polarité thymique prédominante au cours de l'évolution de la pathologie. [115] Ces lithiémies peuvent être représentées par le « lithiomètre » de G. Malhi (*Figure 20*). [115][119]

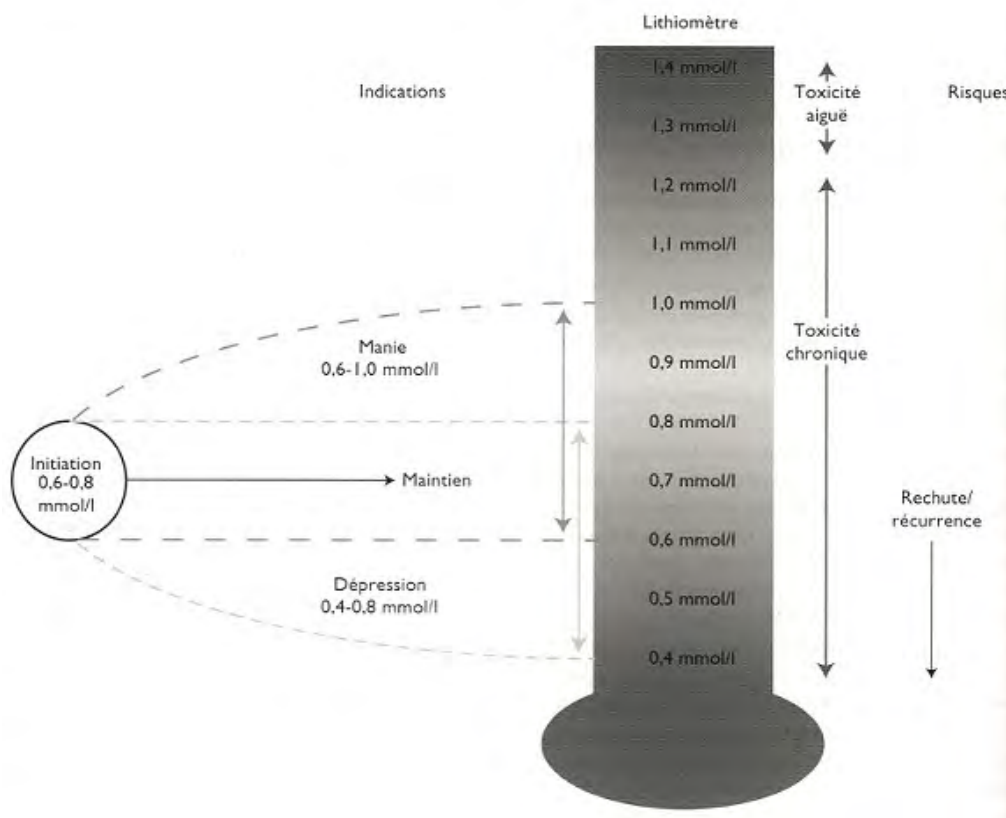


Figure 20 : Le « lithiomètre » de G. Malhi et al. [119]

La surveillance du traitement par lithium est très documentée. [116] Elle ne se limite pas à un suivi des taux sériques de la molécule : un bilan pré-thérapeutique est nécessaire avant l'instauration de la lithiothérapie, et, à l'arrêt du traitement, la vigilance du praticien ne devra pas être diminuée.

Le tableau suivant (*Tableau 24*) récapitule les éléments à surveiller chez un patient sous lithium :

Bilan préthérapeutique	
	- Examen clinique complet : poids, périmètre ombilical - Dosage plasmatique : créatinine, urée, TSH, T4 libre, glycémie à jeun, BES, NFS - Protéinurie, glycosurie, clairance de la créatinine - ECG (notamment si patient > 50 ans ou si antécédents cardiovasculaires) - Cas particuliers - β-HCG pour les femmes en âge de procréer - EEG pour les patients présentant des antécédents neurologiques.
Concentrations plasmatiques recommandées	
	- Lithiémies minimales efficaces : entre 0.5 et 0.8 mEq/L, posologie à instaurer progressivement - Surveillance de la lithiémie : - une fois par semaine le premier mois pour atteindre la lithiémie minimale efficace puis - une fois par mois le premier trimestre puis - une fois tous les deux mois

	NB : Prise de sang à effectuer : - Pour le Téralithe[®] 250 mg : le matin à jeun avant la prise du traitement - Pour le Téralithe[®] LP 400 mg : le soir avant la prise du traitement
Surveillance	
	- Clinique - Poids (régime adapté à instaurer en même temps que la lithiothérapie), troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) - Sédation, état de l'humeur - Goitre thyroïdien, hypothyroïdie - Sensation de soif, hydratation, polyurie - Manifestations cutanées - Biologique, au moins une fois par an : - NFS, BES, Ca, glycémie - Créatinine, urée plasmatique, TSH - Protéinurie
Interactions médicamenteuses à prendre en compte	
	- AINS, Carbamazépine, Diurétiques, IEC, Sartans, Neuroleptiques → augmentation de la lithiémie, apparition d'un syndrome confusionnel
Durée du traitement	
	- Nécessité de poursuite sur au moins deux ans avant évaluation de l'efficacité de la lithiothérapie. - En pratique, passé ce délai - si traitement efficace : poursuite aussi longtemps que possible - si lithiothérapie inefficace, mal tolérée ou si désir de grossesse : arrêt du lithium envisageable
Arrêt du traitement	
	- risque de rechute, surtout maniaque - si arrêt prématuré

BES : bilan électrolytique sanguin ; NFS : Numération formule sanguine ; Ca : calcium plasmatique ; AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; Sartans : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ; TSH : thyroïd-stimulating hormone

Tableau 24 : Bilans et surveillance cliniques et biologiques pour l'instauration d'une lithiothérapie. [74][116][119][129]

Le but du bilan préthérapeutique est d'évaluer les fonctions rénales, cardiaques, et thyroïdiennes du patient, afin d'écarter toute contre-indication au traitement par lithium. On réalise également un bilan sanguin, les déséquilibres hydroélectrolytiques pouvant jouer de façon négative sur la lithiémie. [43]

Dans le cas de la femme en âge de procréer, après un test de grossesse négatif, l'instauration d'une contraception efficace avant la mise sous traitement est primordiale : le lithium aurait des propriétés tératogènes durant le premier trimestre de la grossesse. [43] [116] Ceci dit, la lithiothérapie dans cette période n'est plus une contre-indication absolue (elle l'était encore en 2008 ! [129]) mais nécessite une surveillance anténatale stricte. [74] [119]

Nous le disions, les posologies permettant d'arriver aux concentrations plasmatiques efficaces doivent être administrées de façon progressive. [119][129] A chaque palier posologique, la lithiémie est dosée afin d'arriver à la concentration cible (pour rappel, elle se situe en général entre 0.5 et 0.8 mmol/L pour le Téralithe ® 250 mg ; entre 0.8 et 1.2 mmol/L pour le Téralithe ® LP 400 mg [119][129]). Ceci dit, il convient d'attendre quatre ou cinq jours après le changement de posologie pour faire le dosage sanguin : en effet, la demie-vie du lithium étant d'environ 24 heures, l'état d'équilibre (*steady-state*) n'est atteint en théorie qu'une fois passé ce délai. [119]

Pour le Téralithe ® 250 mg, les prises sont réparties en deux à trois fois par jours sur le nycthémère, de préférence avec une dose plus haute le soir, et au cours du repas (pour améliorer la tolérance digestive). Étant donné que l'observance est souvent mauvaise, il est possible d'envisager de passer à la forme à Libération Prolongée (Téralithe ® LP 400 mg), qui ne nécessite qu'une seule prise vespérale et diminue ainsi la contrainte liée à la prise du comprimé. [43][74][129]

La durée de traitement doit immédiatement être discutée avec le patient : en général, l'efficacité de la lithiothérapie n'est pas réévaluée avant deux ou trois ans : passé ce délai, et si le traitement s'avère inefficace, d'autres approches pourront être envisagées (augmentation des posologies tout en surveillant la tolérance, association d'un thymorégulateur au lithium, ou changement de thymorégulateur). [74][119][129]

L'arrêt du traitement par le lithium doit se faire très progressivement [119][128][129] : même si les réactions de sevrage et de rebond n'ont jamais été confirmées (il n'y a pas de dépendance donc pas de risque de « sevrage » [129]), il apparaît que le risque de récives (notamment maniaques) dans les mois suivant la fin du traitement est important, et l'on note une recrudescence du risque suicidaire en cas d'arrêt brutal de la lithiothérapie. [119]

De nos jours, la lithiémie cible correspond en général au seuil inférieur de la fenêtre thérapeutique, et l'on compense le possible manque d'efficacité par l'ajout d'un autre thymorégulateur. [76] Par ailleurs, il est fréquent qu'un antipsychotique soit associé au lithium en début de traitement, dans l'attente de l'apparition des effets du cation. [74]

1c. Pharmacologie des sels de lithium

1c. 1. Mécanismes d'action

Le lithium est un cation monovalent [129] dont les mécanismes d'action restent à ce jour complexes et incertains. [76][119] Les hypothèses sont nombreuses et certaines ouvrent la voie vers de nouvelles approches neurobiologiques.

1c. 1a. Cascades de signalisation

La première hypothèse concernant le mécanisme d'action du lithium est tournée vers

les cascades de signalisation impliquant l'inositol au niveau neuronal (*Figure 21*). [74][76][119][128][129]

Rappelons avant tout, et de façon simplifiée, le mécanisme normal de la transduction du signal par la voie de l'inositol. Au niveau des membranes plasmiques, l'inositol est présent sous forme de phosphatidyl-inositol. La cascade de signalisation se déclenche lors d'un stimulus hormonal : au bout de la chaîne, il en découle une augmentation de la concentration cellulaire en calcium (Ca^{2+}). Au niveau neuronal, l'augmentation des taux de calcium conduit à la fusion des vésicules (contenant les neuromédiateurs) avec la membrane plasmique, libérant ainsi lesdits neuromédiateurs dans la fente synaptique : la voie cérébrale est ainsi activée. [119]

Dans la maladie bipolaire, la cascade de signalisation serait perturbée par un déficit en phosphatidyl-inositol. Ceci serait lié à une activité trop importante de l'enzyme chargée de le dégrader, la inositol-monophosphatase. [119]

Le lithium agirait sur cette voie selon différentes possibilités : soit par inhibition des enzymes de dégradation [74][76][119][129], soit en modulant la protéine G couplée au récepteur du neurotransmetteur [76][119], soit enfin en agissant bien plus en aval de la voie de signalisation. [119] Dans tous les cas, le lithium aboutirait à une diminution d'activité de la voie de transduction et, de fait, au blocage de la réponse cellulaire aux neurotransmetteurs qui y sont associés. [74][129]

Une hypothèse fait aussi état d'une action inhibitrice du lithium sur les hormones productrices d'AMPC (impliqué lui aussi dans les voies de signalisation avec second messenger), à savoir la vasopressine (ou hormone anti-diurétique, ADH) et la thyroestimuline (TSH), respectivement au niveau rénal et thyroïdien. [129]

On connaît également l'action du lithium sur les voies impliquant la GSK-3 (glycogène synthétase kinase 3), et celle impliquant la PKC (protéine kinase C). [76][119][128] La GSK-3 joue notamment un rôle dans la transcription génique, la plasticité synaptique et l'apoptose cellulaire (*Figure 21*). La PKC, quant à elle, intervient dans la transmission pré- et post-synaptique. [119] Le lithium module ces deux voies, entraînant une régulation de la plasticité neuronale et de la neurotransmission (excitatrice notamment). [76][119]

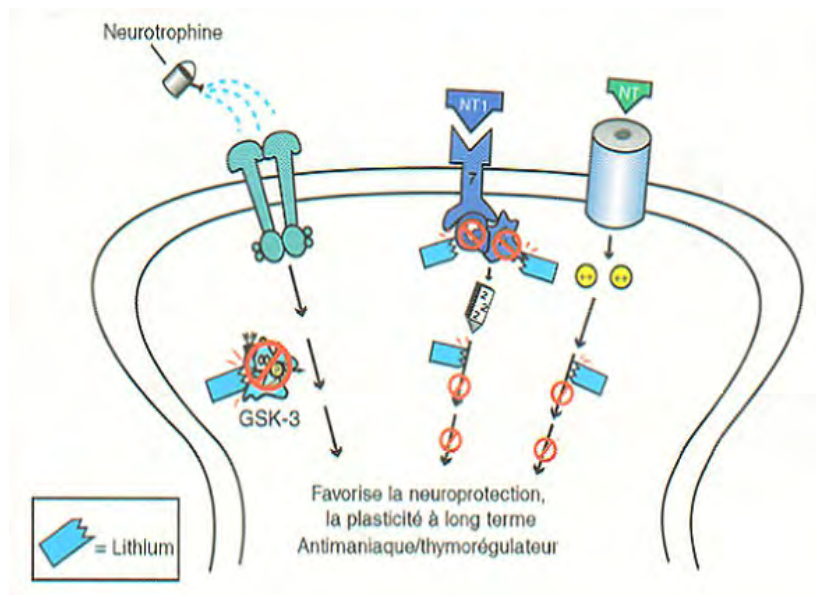


Figure 21 : Mécanismes d'action possibles du lithium sur les cascades de transduction du signal. [76]

Une autre possibilité couramment émise concerne l'action mimétique du lithium : étant donné qu'il s'agit d'un cation monovalent (Li^+), il peut remplacer le sodium (Na^+) au niveau des tissus excitables : pris en charge au niveau des canaux sodiques voltage-dépendants, il va s'accumuler dans la cellule. Néanmoins, il n'est pas pris en charge par la $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase : de ce fait, la perte en potassium dans la cellule est moindre, ce qui entraîne une dépolarisation de la membrane plasmique. [129] A noter que les patients bipolaires souffriraient d'un déficit d'activité de la pompe $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase : cette activité semble restaurée lors d'une lithiothérapie. [119]

1c. 1b. Régulation génique

L'horloge interne (située dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC), eux-mêmes faisant partie de l'hypothalamus médian) est responsable de l'organisation de l'organisme en fonction des moments de la journée. Grossièrement, les NSC intègrent les signaux lumineux extérieurs (jour/nuit, qui sont des synchronisateurs de l'organisme) et envoient un signal contrôlant les horloges périphériques (par exemple au niveau du foie, de la production de cortisol, de la température corporelle...). [135] Le fonctionnement du système circadien au niveau des NSC passe par différents rétrocontrôles transcriptionnels et traductionnels aboutissant à la production de protéines circadiennes. Ce processus prend environ 24 heures. [119][135]

Dans le trouble bipolaire, l'horloge interne est dérégulée : le plus évident pour objectiver cette dérégulation est la perturbation du sommeil chez les patients dépressifs et maniaques. Néanmoins lors des intervalles libres, des études ont comparé des groupes de patients bipolaires à des groupes de sujets sains et ont montré que le chronotype des

patients bipolaires est décalé : ces sujets ont des horaires matinaux et vespéraux décalés par rapport à la population témoin. On note également des modifications des concentrations en marqueurs circadiens chez les patients bipolaires, à savoir la mélatonine (qui « prévient » l'organisme de la nuit biologique et voit donc son taux plasmatique augmenter pendant la nuit et être quasi indétectable en journée) et le cortisol (qui, au contraire, décroît du matin jusqu'au milieu de la nuit, et augmente en second partie de nuit pour favoriser le réveil). Chez les patients bipolaires, ces taux hormonaux ont des amplitudes plus faibles que chez les sujets sains : la mélatonine n'augmente pas assez, tandis que le cortisol ne diminue pas assez. Ces altérations sont aussi retrouvées chez les apparentés de sujets bipolaires et seraient donc des endophénotypes probables. [135] Cette dérégulation expliquerait la forte sensibilité des patients aux décalages horaires, privations de sommeil et changements de saisons. [119]

Le lithium agirait en augmentant l'amplitude des taux des hormones circadiennes et permettrait de retrouver un rythme veille – sommeil adéquat. [119] Les gènes codant pour les protéines circadiennes sont également des facteurs de vulnérabilité candidats pour les troubles bipolaires et représentent donc des cibles potentielles au lithium. [135]

D'autres hypothèses géniques, concernant par exemple la voie du glutamate (neurotransmetteur impliqué dans la plasticité synaptique et potentiellement dérégulé dans la maladie bipolaire) sont actuellement étudiées. [119]

1c. 1c. Modifications cérébrales (volumes, myélinisation et densité)

Les études d'imagerie structurales suggèrent que chez les patients bipolaires, le volume cérébral total n'est pas différent de celui des sujets sains. Ceci dit, différentes méta-analyses soulignent que le trouble bipolaire serait associé à un élargissement des ventricules latéraux, à une diminution du volume de substance blanche totale (au niveau des faisceaux ayant un rôle dans la régulation émotionnelle [119]) et à une diminution du volume de substance grise, cette dernière étant principalement retrouvée au niveau des structures composant le système limbique (impliqué dans la régulation des émotions). [136]

Sans entrer dans les détails, il reste important de rappeler et de garder à l'esprit que les études de neuro-imagerie – structurales et fonctionnelles – présentent des résultats souvent divergents, en lien notamment avec l'hétérogénéité des populations incluses : différence d'âge de début du trouble, traitements psychotropes, addictions (pour exemple, les patients alcoolo-dépendants, sans trouble de l'humeur, présentent eux aussi une diminution des volumes cérébraux), type de trouble (bipolaire I ou bipolaire II), etc. De plus, ces études comportent en général de petits groupes de patients, ce qui affaiblit leur puissance statistique. [136]

Depuis une dizaine d'années, de nombreuses études se sont penchées sur l'action neurotrophique du lithium et ont montré l'augmentation du volume global de substance grise chez les patients bipolaires lithiotraités depuis 4 semaines. [119][128][136] Dans une étude comparant des groupes respectivement traités par lithium, anticonvulsivant et antipsychotique, seul le lithium était associé à une augmentation du volume des régions impliquées dans le traitement des émotions. [137] Par ailleurs, le volume hippocampique diminuerait avec l'avancée de la maladie et l'âge du patient (ceci est démontré dans la dépression unipolaire, mais reste controversé dans le trouble bipolaire : au début de la maladie, le volume de l'hippocampe ne serait pas altéré) : selon différentes études, seul le lithium limiterait cette modification structurale. [119] En 2008, une étude a comparé des patients sous lithiothérapie à un groupe sain, un groupe bipolaire traité par lamotrigine, et un dernier groupe bipolaire sous acide valproïque. Il ressort de cette étude qu'à 8 semaines de traitement, les patients sous lithium présentaient une augmentation bilatérale du volume hippocampique global, en comparaison aux groupes contrôles. [138]

Parmi les modifications cérébrales chez les sujets bipolaires, des atteintes des gaines de myéline ont été observées. Celles-ci, chez les patients sous lithium, seraient moins importantes que dans les populations bipolaires traitées par antidépresseur, anticonvulsivant ou antipsychotique, laissant supposer que le lithium dispose de propriétés promyélinisantes. [119]

Le lithium aurait également des propriétés neuro-protectrices : d'après plusieurs études, menées aussi bien chez l'Homme que chez l'animal et dans différentes pathologies (maladie d'Alzheimer notamment [76][119], mais aussi maladie de Huntington, maladie de Parkinson, accident vasculaire...), le lithium augmenterait la densité neuronale (effet neuro-régénérateur) et les concentrations cellulaires en inositol. Il limiterait également l'apoptose neuronale et l'action toxique du glutamate sur ces cellules (effet neuro-protecteur). [117][119]

1c. 1d. Propriétés immunitaires

Il peut sembler étrange de s'éloigner des hypothèses cérébrales pour expliquer l'action du lithium. Néanmoins, dans les troubles bipolaires, on retrouve des pathologies auto-immunes (diabète, dysthyroïdies) de façon bien plus élevée qu'en population générale. Cette observation a conduit à étudier le système immunitaire des patients bipolaires et les études qui en ont découlé ont montré qu'il existait effectivement des anomalies immunitaires au moment des épisodes aigus. D'autres travaux répliqués ont confirmé l'existence d'une comorbidité entre trouble bipolaire et pathologies auto-immunes, et qu'on retrouvait également diverses anomalies inflammatoires chez les sujets bipolaires (taux de marqueurs de l'inflammation trop élevés, notamment). [139] Cette association entre immunité et bipolarité a conduit à chercher des cibles et des mécanismes d'action potentiels pour les

différents thymorégulateurs.

Ainsi, des études menées chez des patients lithiotraités ont montré que leur propension à contracter des infections virales (rhino-pharyngites, rhumes, herpès...) était bien plus faible que chez les autres patients (traités par exemple par antidépresseur). [119][139] Dans des groupes de sujets sains, l'administration du lithium entraîne une diminution significative du taux de cytokines (celles-ci constituent l'un des marqueurs de l'inflammation). [119][139] A noter que les antipsychotiques, et l'électroconvulsivothérapie (ECT) abaissent aussi les taux de cytokines. [139] Des études menées sur l'animal en état inflammatoire concluent que l'administration de lithium réduit les taux de marqueurs de l'inflammation (PGE2 (prostaglandine E2), TNF- α , IL-1 β , COX-2 et NO (dérivé oxydé)). [119][139]

L'hypothèse la plus probable pour expliquer ces effets anti-inflammatoires serait un mécanisme impliquant la cascade arachidonique (Acide arachidonique – phospholipase A2 – enzyme cyclo-oxygénase COX) au niveau cérébral. Une inhibition de cette cascade de signalisation conduirait à la régulation de l'inflammation et de l'excitation neuronales. [139] Plusieurs cibles sont citées pour les thymorégulateurs conventionnels : diminution du *turn-over* d'acide arachidonique au niveau des membranes plasmiques, blocage de la transcription (via la diminution du taux de NF- κ B, facteur de transcription) de gènes codant pour les phospholipases A2 et pour la COX-2, ou encore, pour la lamotrigine seule, l'antagonisme des récepteurs NMDA et blocage de leurs effets sur la cascade arachidonique. [139] Notons que ces études sont menées chez le rat, mais représentent des approches physiopathologiques et thérapeutiques innovantes.

1c. 1e. Mécanismes impliqués dans la prévention du risque suicidaire

L'effet anti-suicide du lithium serait, selon différentes études, en partie indépendante de son action thymorégulatrice. [119][128] Cette action préventive semblerait en lien avec un effet anti-impulsif du lithium. [119] On peut par exemple citer une étude conduite en 2001 [140], incluant 167 patients unipolaires et bipolaires ayant fait au moins une tentative de suicide. Les conclusions faisaient état d'une réduction du nombre de tentatives de suicide de 92% chez les patients très bons répondeurs aux effets thymorégulateurs du lithium, 78% chez les répondeurs modérés, et 70% chez les mauvais répondeurs à l'effet normothymique de la molécule. Cette différence d'efficacité entre la prévention des tentatives de suicide et la réponse à l'effet thymorégulateur montre que ces deux entités sont probablement distinctes, au moins partiellement. [128]

Les mécanismes d'action impliqués dans l'effet anti-suicide du lithium, une fois de plus, semblent complexes et restent indéterminés. [128] Au tout début, on pensait que l'efficacité anti-suicide du lithium était en lien avec la surveillance accrue et plus minutieuse des patients bénéficiant de ce traitement par rapport aux sujets traités par d'autres

thymorégulateurs. Néanmoins, cette explication reste insuffisante et différentes voies d'action du lithium ont été mises en avant. Tout d'abord, le lithium régulerait les mécanismes entrant en jeu dans les conduites suicidaires : anomalies cognitives (le lithium altère – modestement – les fonctions cognitives et entraînerait une létalité moins importante des tentatives de suicide), impulsivité agressive (des études contrôlées sur des prisonniers lithiotraités ont montré son effet anti-agressif versus placebo ; les études chez l'animal vont aussi dans le sens d'un effet anti-impulsif), et dysfonctionnement sérotoninergique. [128]

Les mécanismes que nous avons présentés précédemment (ceux agissant sur l'inositol, l'apoptose, la neurogenèse) sont également impliqués dans les conduites suicidaires, expliquant également l'efficacité du lithium. [128]

Une autre hypothèse, assez récente, fait état du rôle du lithium dans la normalisation de la prise de décision. En effet, cette fonction serait « dérégulée » (des méthodes de neuro-imagerie montrent un dysfonctionnement du cortex orbito-frontal) et serait un facteur de vulnérabilité des conduites suicidaires. Cette possibilité n'a pas encore été explorée de façon randomisée. [128]

1c. 2. Pharmacocinétique

Le lithium est rapidement absorbé au niveau intestinal (pic plasmatique obtenu en une à quatre heures après l'administration per os). La demie vie plasmatique se situe entre 12 et 24 heures et le *steady-state* (concentration à l'équilibre) est atteint en une quinzaine de jours. [129] Le fait de répartir les doses permet de diminuer l'importance des pics plasmatiques et de répartir la concentration plasmatique uniformément sur le nycthémère. [74][129]

La liaison du lithium aux protéines plasmatiques est faible, mais, malgré cela, son passage dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) est lent et la concentration en lithium (à l'équilibre) n'y est que de 40% de la concentration plasmatique. [129]

Le lithium ne subit aucun métabolisme dans l'organisme. Il est éliminé à 95% par le rein (ce qui expliquera la contre-indication de l'insuffisance rénale, qui diminue son excrétion), et environ 80% du lithium filtré est réabsorbé. [129]

1c. 3. Effets indésirables et contre-indications : la paranoïa se profile

Le lithium, comme toute molécule active, présente des effets indésirables : cet aspect de la pharmacologie n'a rien d'anormal. Ce qui rend le lithium particulier, c'est que ces effets indésirables sont dans la majorité des cas dose-dépendants [119][129], et que la variation de concentration plasmatique qui les fait apparaître est très faible.

On estime que 50 à 75% des patients lithiotraités présentent au moins un effet secondaire [129], en général bénin. [119][129] L'ajustement de la posologie suffit à le

réduire : ceci est la première explication à l'utilité de la surveillance de la lithiémie pendant le traitement. [119]

La lithiothérapie, en phase inaugurale, sera ponctuée de troubles digestifs (nausées, diarrhées, vomissements) souvent à l'origine de l'arrêt du traitement : la prise avec le bol alimentaire permettra de réduire l'inconfort [43][76][119][129] ; de tremblements fins des extrémités (chez 25 à 50% des patients tout de même, mais cédant à la prise de propranolol et étant diminués par une prise vespérale plus haute que la matinale) ; de faiblesse musculaire, hypotonie, sédation [119][129]... Ces effets indésirables précoces, notamment ceux digestifs, sont transitoires et disparaissent en général spontanément. [119]

A plus long terme, c'est-à-dire après plusieurs mois de traitement, les effets indésirables seront en lien avec les mécanismes d'action du lithium. Tout d'abord, des effets rénaux seront observés : syndrome polyuro-polydypsiqque notamment, du fait de l'inhibition de l'ADH par le lithium. [76][119][129][130] Notons néanmoins que le risque d'insuffisance rénale terminale causée par le lithium est faible, et que l'apparition d'une fibrose du tissu interstitiel est en général en lien avec des lithiémies élevées (autour de 1 mmol/L) et maintenues pendant plusieurs années. [119][130][131] Le lithium a également une action directe sur la thyroïde et diminue sa sécrétion hormonale, entraînant hypothyroïdie et hyperparathyroïdie. Des troubles cardiaques (repolarisation et rythme) sont également retrouvés. [76][119][129][130] Le dernier effet indésirable que l'on peut citer dans cette liste non-exhaustive est la prise de poids, qui concerne un tiers des patients lithiotraités. Elle va en général de 4 à 10 kg, mais certains patients prennent jusqu'à 20 kg au cours de leur traitement. [76][119][129][130] Le risque d'occurrence de cet effet indésirable diminue si l'on abaisse la lithiémie à des taux inférieurs à 0.8 mmol/L. [119]

Il est aussi important de mettre l'accent sur les effets tératogènes du lithium au cours du premier trimestre de grossesse. Même si le risque de malformations congénitales liées à la lithiothérapie est probablement surestimé [130], la poursuite du traitement chez une femme enceinte a longtemps représenté une contre-indication absolue et fait désormais l'objet d'une surveillance accrue de la patiente et son enfant à naître. [119][130]

La seconde explication à la nécessité d'une prise en charge régulière du patient est l'apparition rapide d'une intoxication : elle se déclare à partir de 1.2 mmol/L. [74] Pour rappel, la fenêtre thérapeutique va jusqu'à cette valeur, il est donc très facile de basculer du traitement à l'intoxication. Il est rare que l'intoxication par lithium soit aiguë (prise massive de lithium ou altération de l'état général du patient, par exemple par perte liquidienne importante) : elle arrive généralement durant le traitement chronique, à cause d'un bilan pré-thérapeutique mal effectué ou d'un suivi laxiste des lithiémies, ou encore à cause d'interactions médicamenteuses négligées. [74][119][130][131]

Les intoxications par lithium peuvent conduire à la mort ou à des lésions

cérébelleuses irréversibles. [74][131] Le tableau clinique de l'intoxication correspond aux effets indésirables (tremblements, troubles digestifs, troubles neurologiques : visuels, vertiges, somnolence, confusion...) [74][119][129] mais se complique d'un état comateux, de crises d'épilepsie et de troubles cardiaques, une fois passé un taux plasmatique de 2.5 mmol/L (à ce stade, on recommande de pratiquer une hémodialyse [43][74]). [119] Le pronostic vital est engagé à partir de 2.0 mmol/L, il convient alors d'arrêter en urgence le traitement par lithium et de prendre en charge le patient en milieu hospitalier. [43][74]

Les contre-indications à l'utilisation du lithium sont le reflet de ses effets indésirables. Il est possible de les résumer sous forme de tableau comme suit (*Tableau 25*) :

Régime sans sel	Contre-indication absolue (la diminution de l'apport en sodium augmente la rétention de lithium par le rein et inversement [129])
Insuffisance rénale grave, insuffisance cardiaque, déshydratation	Contre-indications classiques à l'institution d'une lithiothérapie en ambulatoire, mais possible en hospitalier (contrôle régulier des taux plasmatiques, du REP, et correction des désordres métaboliques)
Grossesse	Longtemps considérée comme une contre-indication absolue (dans les trois premiers mois), mais ce n'est plus le cas dans les dernières recommandations → n'est plus que « déconseillé ». Pourquoi ? Parce que si l'on compare le risque de malformation cardiaque foetale (entre J21 et J50 après la conception) à celui pris par l'arrêt de la lithiothérapie : il est moins délétère de garder la patiente stabilisée par son traitement. Bien sûr, si la poursuite est envisagée : un suivi anténatal strict avec échographie supplémentaire à 14 ou 15 SA, ajustement des posologies de lithium et répartition des prises pour éviter les pics plasmatiques trop élevés devra être mis en place. Dans tous les cas la lithiothérapie reste déconseillée (risque de tératogénéicité) donc en pratique : mesure de contraception efficace imposée lors de l'instauration du traitement chez une femme en âge de procréer.
Allaitement	Contre-indication, en lien avec le passage du lithium dans le lait maternel (proportion 1/2 ou 1/3). L'arrêt du traitement pour permettre l'allaitement doit être considéré en gardant à l'esprit les fréquents troubles en post-partum chez les patientes bipolaires.
Diurétiques thiazidiques, AINS, IEC	pas contre-indiqués, mais nécessitent des précautions d'emploi car peuvent favoriser une élévation de la lithiémie et donc du risque de toxicité.

REP : Rapport érythro-plasmatique

Tableau 25 : Contre-indications à la lithiothérapie. [119][129]

Le dernier aspect de ce versant pharmacologique, et qui concerne tout particulièrement le pharmacien d'officine, est relatif aux interactions médicamenteuses. Le point à redouter reste évidemment une augmentation de la lithiémie jusqu'à atteindre des

doses toxiques. On évitera donc les associations avec des médicaments ayant un impact sur l'élimination du lithium, par exemple. L'action au niveau cérébral du lithium explique aussi certaines interactions à éviter avec les antipsychotiques ou les anticonvulsivants, par exemple. Le *Tableau 26* présente quelques interactions utiles à prendre en compte, et a l'avantage d'expliquer dans quel cadre l'association pourrait exister (par exemple, potentialisation des effets des deux molécules et meilleure efficacité du traitement). Bien sûr, si une telle bithérapie est maintenue, la lithiémie devra être surveillée de façon bien plus rigoureuse, et les posologies ajustées en conséquence. La surveillance de la fonction rénale sera aussi de mise. [129]

	Avantages	Inconvénients
Carbamazépine	Intérêt de l'association dans les cycles rapides.	Cas décrits de neurotoxicité, visible par l'ataxie, le syndrome cérébelleux (troubles de l'équilibre, de la marche, de la précision des gestes) et disparaissant à l'arrêt de l'association.
Valpromide	Possible potentialisation thérapeutiques.	
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, tremblements, troubles digestifs, perte de cheveux).
Lamotrigine	Intérêt rapporté dans les dépressions bipolaires.	Non signalé.
Antipsychotiques classiques	Intérêt dans les états maniaques aigus et manies délirantes.	Observations de neurotoxicité, parfois augmentation de la lithiémie.
Antidépresseurs	Intérêt en cas de résistance à un traitement antidépresseur et dans les dépressions bipolaires.	Syndrome sérotoninergique avec les ISRS. (1) Risque d'apparition de cycles rapides avec les imipraminiques.
Antipsychotiques de seconde 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 dont Coxibs		Élévation de la lithiémie et risque d'intoxication par diminution de l'excrétion rénale du lithium.
Inhibiteurs calciques	Possible potentialisation.	Neurotoxicité.
Théophylline		Diminution de la lithiémie.
Caféine		Augmentation de l'élimination.
Bêtabloquants	Correction des tremblements (propranolol).	Diminution de l'élimination et donc augmentation de la lithiémie, bradycardie.

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; ISRS : inhibiteurs

sélectifs de la recapture de la sérotonine.

(1) Le syndrome sérotoninergique se traduit par des symptômes d'ordre psychique (agitation, confusion, pouvant conduire au coma), végétatif (hypo- ou hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sudation), moteur (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité), et digestif (diarrhée). [141]

Tableau 26 : Interactions médicamenteuses avec le lithium. [119][129][141]

1d. Lithium : le mal-aimé, des raisons valables ?

Malgré les preuves d'efficacité du lithium mises en avant depuis des années, force est de constater qu'à l'heure actuelle, le lithium n'occupe pas la place qui devrait lui revenir de droit dans les prescriptions : en France, au sein de la population relevant d'une lithiothérapie, seul un patient sur dix est effectivement traité par lithium (soit environ 60 000 individus). [11][119][131] La stagnation de l'utilisation du lithium se fait au profit du commerce d'autres molécules (anticonvulsivants et antipsychotiques). [11][76][115][117][119]

Les raisons pouvant expliquer la faible utilisation du lithium sont multiples et ne rendent pas toujours justice à l'intérêt que présente la molécule. Il semble important de nuancer les assertions pour rendre compte des limites de l'utilisation du lithium.

Tout d'abord, l'inconvénient principal mis en avant demeure la maniabilité du lithium : la nécessité d'un bilan pré-thérapeutique poussé, pour écarter toute contre-indication, peut être considérée comme trop contraignante et donc freiner les prescriptions. [11][76][113][119] Ce bilan pré-thérapeutique fait descendre le lithium dans les recommandations internationales de la WFSBD (rang A2) alors que ce groupe de travail s'appuie sur pas moins d'une trentaine d'études prouvant l'efficacité du lithium ! [119] Rappelons que la CANMAT et l'ISBD le placent en première intention sans le rétrograder. [119]

Ensuite, les effets indésirables, la toxicité potentielle et les contre-indications du lithium représente une limite à la prescription. [76][130][131] Le lithium a en effet de nombreux effets indésirables, et certains sont tels qu'ils imposent l'arrêt du traitement. [131] Ceci étant dit, nous disons que ces effets délétères étaient dose-dépendants, leur fréquence et leur gravité diminuent donc avec une réduction de la lithiémie : une étude au Danemark, en 1979, a montré qu'une diminution des fourchettes sériques (passage de 0.8 – 1.0 mmol/L à 0.5 – 0.8 mmol/L) augmentait le nombre de patients sans effets indésirables, la proportion passant de 10 à 40%. [131]

La nécessité du suivi régulier augmente le sentiment d'insécurité vis à vis de l'administration de la molécule et pousse les cliniciens à moins la prescrire : en effet, patient et praticien se focalisent plus volontiers sur l'aspect négatif du traitement, qui accapare l'attention (bilans cliniques et biologiques, effets indésirables, contre-indications, traitement sur une durée d'au moins trois ans...) que sur les bénéfices qui vont apparaître dans la vie

du sujet.

Il semble important de remarquer que les effets indésirables potentiels ont peut-être été surestimés dans les premières années d'utilisation du lithium : à ce moment-là, les lithiémies utilisées étaient bien plus élevées que celles préconisées de nos jours, expliquant probablement l'occurrence importante de signes de toxicité. [130] Cependant, le mal est fait et le lithium reste perçu comme responsable d'une toxicité irréversible sur les organes vitaux (notamment au niveau du rein) et sur l'organogenèse, et ses bénéfices ont peu à peu été remis en question. [130] On peut expliquer cette défiance collective en terme historique :

- en 1977, un cas de néphropathie grave sous lithium a été décrit et a conduit au renforcement des précautions d'utilisation, passant par la détermination de la dose minimale efficace. Ces modalités ont renforcé les croyances au sujet de la toxicité rénale du lithium. De nos jours, l'impact du lithium sur la fonction rénale reste controversé : les cas d'insuffisance rénale terminale sont rares et il n'y a pas de confirmation rigoureuse d'une modification des fonctions de filtration glomérulaire lorsque le patient est suivi correctement. [119][130]
- les inquiétudes sur l'impact potentiel du lithium sur le développement fœtal (liées aux résultats sur les études sur les animaux, montrant des effets tératogènes) n'ont elles non plus pas de bases précises. [130] M. Schou [131] relate que, dans les années 70, un « Registre des bébés lithium » a été ouvert afin de signaler au plus tôt les effets malformatifs lors d'une lithiothérapie chez les femmes enceintes. Ce registre était rempli sur la base de déclarations spontanées (ce qui représente un biais colossal : les chances de déclarer un enfant atteint plutôt qu'un enfant sain sont bien plus importantes!), et, même si les risques tératogènes sérieux n'ont pas été confirmés, l'existence d'un tel recueil a conduit à la croyance que la toxicité fœtale était réelle. [130][131]

Cette mauvaise publicité – (re)-découverte du besoin d'un suivi régulier des lithiémies, et potentiels effets sur l'organogenèse – a conduit à une diminution du nombre de prescriptions, pas sur la base de données scientifiques solides, mais sur la base du principe de précautions : préserver l'intégrité et le fonctionnement du rein, et ne pas nuire au bon développement de l'enfant. [130][131] De fait, la lithiothérapie pendant la grossesse a longtemps été une contre-indication absolue durant le premier trimestre. De nos jours, le traitement par lithium doit faire l'objet d'une évaluation de la balance bénéfice-risque pour la mère et l'enfant et d'un renforcement de la surveillance. [130][131]

Certains auteurs soulignent l'efficacité modeste du lithium dans la dépression bipolaire et dans les accès maniaques qui ne sont pas typiques, et expliquent ainsi l'emploi limité de la substance. Le délai d'action, supposé long (rappelons que les concentrations d'équilibre sont atteintes en quelques jours, expliquant ce retard) représente aussi une

critique pour le lithium. [114] Son faible effet sédatif explique son association à d'autres molécules dans les accès maniaques afin d'en diminuer l'intensité.

Enfin, et cette explication semble – malheureusement – représenter une réalité pharmaceutique, le lithium est un métal naturel, présent dans le sol : il est impossible de poser un brevet sur une telle substance. De fait, la promotion de son efficacité clinique n'est pas intéressante pour les firmes pharmaceutiques puisque les recettes qu'elle génère sont faibles. [11][76][119][130][131] Les antipsychotiques, à l'inverse, sont l'objet d'un matraquage publicitaire comme stabilisateurs de l'humeur qui amoindrit les bénéfices du lithium dans la croyance « populaire », et fait que les prescriptions de lithium sont délaissées au profit de nouvelles alternatives médicamenteuses. [117] Dans le meilleur des cas, à l'heure actuelle, la monothérapie est écartée au profit de polymédications associant le lithium à un autre thymorégulateur : ceci permet une administration du lithium en une prise, et permet de diminuer ses doses puisque le patient est « contrôlé » par une autre molécule. [76]

En conclusion, le lithium représente depuis maintenant 60 ans le traitement de référence dans les troubles bipolaires [114][115] et son efficacité ne fait plus de doute, aussi bien en traitement curatif qu'à long terme. [11][113][119][130] Celle-ci reste d'ailleurs significativement supérieure aux autres molécules thymorégulatrices mises sur le marché. [130]

Les réticences à la prescription de lithium sont liées à sa toxicité potentielle, qui en fait une molécule peu maniable, mais aussi à l'arrivée de nouvelles alternatives sur le marché, plus lucratives pour les firmes pharmaceutiques et donc avec une meilleure visibilité marketing, mais dont l'efficacité dans le trouble bipolaire n'est que partielle.

L'utilisation du lithium, au vu de son efficacité, doit absolument se répandre. Cette augmentation passera par la connaissance, aussi bien pour le patient que pour le prescripteur, des effets indésirables et du suivi thérapeutique, certes, mais surtout des bénéfices associés à la lithiothérapie à court et long terme. [130]

Lithiothérapie :

- arguments suffisants pour considérer que le lithium doit être le traitement de première intention chez les patients souffrant d'un trouble de l'humeur à risque de suicide (proposé par l'AFPN) [128] ;
- Actif sur les quatre phases de la bipolarité, et réduit le taux de suicide chez les patients bipolaires [76] ;
- nombreux mécanismes d'action potentiels, et ne concernent pas que les voies cérébrales !

- Croyances quant aux effets indésirables et toxiques du lithium, « à corriger urgemment » ! [130] → par exemple la grossesse n'est plus une contre-indication absolue ;
- Observance : point essentiel pour l'efficacité du traitement [117] ;
- **Fenêtre thérapeutique étroite + toxicité potentielle = surveillance régulière et assidue nécessaire en pratique quotidienne !!!** [130]

2. Anticonvulsivants

« En biomédecine, la *sérendipité* (de l'anglais *serendipity*) qualifie la faculté de se saisir d'un fait inattendu pour réaliser une découverte ou développer une innovation » [75]

2a. Histoire

En 1966, P. Lambert *et al* observe de façon inattendue que les patients épileptiques placés sous Dépamide ® (valpromide, amide primaire du valproate de sodium) présentent une impulsivité, une irritabilité et une labilité de l'humeur nettement diminuées. [74][75]

Deux ans plus tard, l'équipe fait part de sa découverte (à savoir, l'action favorable du Dépamide ® sur une durée de six mois à deux ans sur l'évolution des patients bipolaires) au Congrès de Neurologie et de Psychiatrie de langue française et ouvre ainsi une nouvelle dimension thérapeutique : l'utilisation des anticonvulsivants dans la maladie maniaco-dépressive débute. [75]

L'explication possible d'une telle efficacité est apportée par le neurobiologiste américain R. Post : celui-ci propose une analogie entre la physiopathologie de l'épilepsie et celle du trouble bipolaire. En effet, les crises comitiales peuvent entraîner davantage de crises, avec des intervalles libres de plus en plus courts (théorie du *kindling* ou de l'embrasement). Cette accélération des cycles est également retrouvée dans les troubles bipolaires, où les intervalles euthymiques entre les épisodes raccourcissent, avec une sensibilité aux éléments déclencheurs accrue : de fait, R. Post a conclu que les activités thymorégulatrices et anti-comitiales auraient les mêmes mécanismes (à savoir prévenir l'embrasement – effet *anti-kindling* – au niveau du système limbique). [74][75][76]

Dès lors, par extension, on a considéré que tous les anticonvulsivants possédaient des effets thymorégulateurs, sans réelles preuves scientifiques. De nombreuses molécules ont été testées dans le cadre de la maladie bipolaire : au final, il en ressort que certaines présentent une meilleure efficacité que d'autres. [75][76] La carbamazépine, le valproate de sodium et la lamotrigine ont toutes trois une efficacité démontrée dans le trouble bipolaire, soit dans le traitement curatif des épisodes aigus, soit en prophylaxie. [74][76] Les preuves concernant l'efficacité des autres anticonvulsivants dans la bipolarité ne sont pas suffisantes, voire absentes. De fait, ces molécules ont une efficacité controversée (certaines méritent des

études complémentaires car une activité potentielle a été détectée, d'autres au contraire ont une action limitée voire inexistante [74][75][76]) et arriveront en dernière ligne des stratégies thérapeutiques. [75]

2b. Mécanismes d'action

L'une des hypothèses étiologiques du trouble bipolaire consiste en un dysfonctionnement des neurotransmissions, notamment celles impliquant la sérotonine, la dopamine, le GABA (acide γ -amino-butyrique) et le glutamate. Il y aurait, *grosso modo*, augmentation des transmissions dopaminergiques et glutamatergiques d'une part, et diminution des transmissions cholinergiques (via les récepteurs muscariniques) d'autre part. [75] Pour rappel, le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur des voies cérébrales, tandis que le glutamate est excitateur.

Comme pour beaucoup de molécules ayant une action au niveau cérébral, les mécanismes potentiels sont multiples et parfois assez flous.

Schématiquement, les anticonvulsivants semblent fonctionner selon deux modes d'action distincts : par réduction de l'excitabilité neuronale, d'une part, et par effet activateur des voies GABAergiques d'autre part. [75]

La diminution de l'excitabilité neuronale, comme souvent, est en lien avec l'effet stabilisateur de membrane : celui-ci se produit lors de l'action de l'anticonvulsivant sur les canaux voltage-dépendants (sodiques, potassiques et calciques) (*Tableau 27*). [75] En fait, le blocage des canaux potassiques et calciques semble anecdotique dans les mécanismes de thymorégulation, puisque les trois molécules phares (valproate, carbamazépine et lamotrigine) agissent au niveau des canaux sodium voltage-dépendants. [76] Leurs sites d'action sur ces canaux sodiques sont, a priori, différents : d'un côté, la lamotrigine et la carbamazépine semblent toutes deux se fixer sur la sous-unité α du canal (située à l'intérieur de celui-ci) et ainsi induire son blocage ; de l'autre, le valproate inhibe lui aussi les canaux sodium voltage-dépendants, mais on ignore par quel moyen : peut-être se fixe-t-il directement sur le canal ou ses unités régulatrices, ou peut-être altère-t-il la phosphorylation des canaux et donc leur sensibilité. [76]

Quoi qu'il en soit et quel que soit le site de fixation, la diminution du flux entrant de sodium dans le neurone diminue la quantité de neurotransmetteur – surtout le glutamate ! – libérée et réduit la transmission cérébrale excitatrice. [76]

Mécanisme de blocage des canaux sodiques	Mécanisme de blocage des canaux calciques
Liaison de l'anticonvulsivant au canal inactivé → Prolongation de l'inactivation du canal par ralentissement du retour à l'état de repos.	Plusieurs possibilités - blocage électif des canaux calciques (de type L et de type T) et donc de leur effet

NB : le blocage des canaux sodiques au niveau pré-synaptique induit indirectement la diminution de la libération de neurotransmetteurs (notamment celle du glutamate).	- blocage de la recapture du calcium au niveau synaptique - régulation des protéines de liaison du calcium (exemple de la calmoduline)
Concerne : carbamazépine, valproate, lamotrigine, mais aussi des molécules dont l'efficacité est plus controversée, comme l'oxcarbazépine ou le topimarat.	Concerne : gabapentine, prégabaline, phénytoïne

Tableau 27 : Mécanismes de blocage des canaux ioniques et molécules associées. [75]

Outre le blocage des flux ioniques à travers les canaux voltage-dépendants, d'autres mécanismes réduisent aussi l'excitabilité neuronale, comme l'inhibition de la fusion des vésicules présynaptiques contenant les neurotransmetteurs avec la membrane plasmique (spécifique du lévétiracétam (Keppra ®) sur les vésicules SV2A) ou encore l'antagonisme des récepteurs NMDA et kaïnate au glutamate (pour le felbamate et le topimarat, qui sont des anticonvulsivants dont l'action dans le trouble bipolaire est incertaine [75][76]). [75] La lamotrigine présenterait elle aussi cette action réductrice des neurotransmissions glutamatergiques, sans qu'on sache si ce mécanisme découle du blocage des canaux sodiques ou d'une autre action au niveau synaptique. [76]

L'activation des voies GABAergiques peut se faire, première hypothèse, par augmentation de la quantité de GABA disponible (par inhibition de sa recapture ou par inhibition de sa dégradation). [75][76] On pense qu'il s'agit là d'un des mécanismes d'action du valproate, sans pour autant qu'on ait pu déterminer sur quel site ce dernier se fixe pour agir. [76]

La seconde hypothèse concerne l'action directe des molécules thérapeutiques sur les récepteurs GABAergiques (notamment les récepteurs GABA_A). Le valproate pourrait suivre ce mécanisme d'action, mais les autres molécules anticonvulsivantes potentiellement actives sur les récepteurs GABAergiques n'ont pas d'efficacité démontrée dans le trouble bipolaire (felbamate, topimarat, tiagabine...). [75]

Puisque l'une des causes du trouble bipolaire semble résider dans des défauts de neurotransmissions, il semblerait logique que les anticonvulsivants ayant un effet sur le glutamate ou sur le GABA puissent être des molécules efficaces. Malheureusement, il n'y a pour l'instant pas de corrélation évidente entre l'action des anticonvulsivants sur l'excitabilité neuronale et l'effet thymorégulateur : si nous reprenons l'exemple du felbamate, antagoniste des récepteurs NMDA au glutamate, nous constatons que son action inhibitrice sur les neurotransmissions excitatrices ne suffit pas à lui donner une efficacité thymorégulatrice. [75]

Comme pour le lithium, les cascades de signalisation sont impliquées dans les

mécanismes d'action, notamment du valproate. Celui-ci peut ainsi inhiber la GSK-3, la PKC, ou encore activer en aval des gènes promoteurs de protection et de plasticité neuronales, par exemple le gène BCL-2 codant une protéine de cytoprotection (il régule donc l'apoptose), etc. Bien sûr, parmi toutes ces voies, on ignore encore lesquelles sont impliquées dans les mécanismes de thymorégulation. [76]

Un dernier mécanisme possible passerait par des modulations de l'acide arachidonique (qui, rappelons-le, présente un rôle intracérébral important) : certains anticonvulsivants, en agissant sur des voies de signalisation glutamatergiques et dopaminergiques spécifiques, pourraient en modifier l'action de façon sélective. [75]

2c. Les anticonvulsivants : un groupe à l'efficacité variable dans le trouble bipolaire

2c. 1. Molécules dont l'efficacité est démontrée

Trois molécules anticonvulsivantes ont démontré leur efficacité dans l'une des phases du trouble bipolaire : l'acide valproïque (ou valproate de sodium), la carbamazépine et la lamotrigine. [75]

Le valproate existe en France sous trois noms de spécialités : Dépakine®, Dépakote® et Dépamide®, les deux derniers médicaments étant des prodrogues du premier. Ils sont tous trois très proches, la seule différence entre eux est la proportion de valproate et de sels de sodium qu'ils libèrent. [75] Par abus de langage, et pour tout le texte, on parlera de « valproate » pour faire référence au divalproate (Dépakote®) et au valpromide (Dépamide®), historiquement le premier anticonvulsivant à avoir été utilisé dans la maladie bipolaire : en effet, ce sont les deux molécules indiquées dans le trouble bipolaire, la Dépakine® reste quant à elle restreinte au traitement de l'épilepsie. [75]

La carbamazépine est, historiquement, le deuxième anticonvulsivant à avoir montré son efficacité dans le traitement des troubles bipolaires, notamment dans la phase maniaque. Néanmoins, la FDA n'a approuvé son utilisation que récemment, et ce uniquement pour la forme LP (libération prolongée). [75]

Enfin, la lamotrigine est le troisième anticonvulsivant ayant prouvé son efficacité, notamment dans la dépression bipolaire. Il n'existe pas, pour cette molécule, de spécialité à libération prolongée. Cependant, sa demi-vie très longue (la demi-vie plasmatique apparente chez un sujet sain avoisine 33 heures, les valeurs limites étant de 14 à 103 heures [142]) permet d'accepter un modèle d'administration en une prise par jour. [75]

Les différentes spécialités et formulations des trois anticonvulsivants principaux sont présentées ci-dessous (*Tableau 28*) :

Valproate et dérivés	Carbamazépine	Lamotrigine
----------------------	---------------	-------------

Valproate de sodium (ou acide valproïque) forme simple : Dépakine ® 200 mg forme LP : Dépakine Chrono ® 500 mg ; Micropakine ® Divalproate de sodium forme simple uniquement : Dépakote ® 250 mg et Dépakote ® 500 mg Valpromide forme simple uniquement : Dépamide ® 300 mg	Forme simple : Tégrétol ® 200 mg Forme LP : Tégrétol ® LP 200 mg ; Tégrétol ® LP 400 mg	Forme simple uniquement Lamictal ® 2 mg ; Lamictal ® 5mg (forme orodispersible, pédiatrique) Lamictal ® 25 mg ; Lamictal ® 50 mg ; Lamictal ® 100 mg ; Lamictal ® 200 mg
Divalproate et valpromide sont des prodrogues du valproate de sodium.	La forme simple nécessite deux prises par jour.	Posologie moyenne de maintenance entre 200 et 300 mg/jour. [74]

LP : libération prolongée

Tableau 28 : Différentes spécialités pharmaceutiques anticonvulsivantes disponibles en France. [74][75]

Les anticonvulsivants présentent l'intérêt d'avoir des profils d'efficacité et de tolérance différents : ils ne seront pas indiqués dans les mêmes phases du trouble bipolaire et leurs effets indésirables varieront un peu d'une molécule à l'autre. Ceci dit, nous le verrons, ce spectre « restreint » est aussi le point faible des anticonvulsivants dans l'argumentaire pour leur utilisation, en comparaison notamment au lithium qui, lui, présente un profil d'efficacité quasi « totipotent ».

2c. 1a. Valproate

Le valproate a fait ses preuves dans le traitement curatif de l'épisode maniaque aigu, notamment s'il y a des cycles rapides, des symptômes dysphoriques ou encore des caractéristiques mixtes. [74][75][76] En prophylaxie des récives (maniaques, en particulier), les niveaux de preuves sont insuffisants quant à l'efficacité du valproate, mais son utilisation reste courante, souvent en association au lithium. [74][75][76] Les dépressions récurrentes (unipolaires) semblent ne pas s'améliorer sous valproate, mais ce dernier pourrait – sans certitude – être efficace dans certains cas de dépression bipolaire. [76]

Comme nous le disions, les voies d'action potentielles du valproate sont multiples et impliquent différents éléments synaptiques : blocage des canaux sodium voltage-dépendants, stimulation des voies GABAergiques, et régulation de différentes voies de transduction du signal. [76] On ne sait pas encore quel mécanisme est imputé à chaque profil d'efficacité du valproate (antimigraineux, anti-comitial, thymorégulateur). Il semble intéressant de pousser les recherches pour savoir quel processus est impliqué dans le

trouble bipolaire : en effet, cela permettra de développer des molécules spécifiques, qui auront une efficacité thérapeutique plus forte et un profil d'effets indésirables moindre. [76]

La fourchette des taux sériques efficaces a été, comme pour le lithium, déterminée : elle se situe pour le valproate entre 50 et 150 mg/L (soit une posologie de 20 à 30 mg/kg/j). [74][116] Ceci signifie qu'à dose élevée (au-delà de 200 mg/L [116]) il y aura, comme pour la lithiothérapie, apparition d'effets indésirables dose-dépendants : parmi les plus significatifs, on retrouve la prise de poids, la perte de cheveux, un ralentissement psychomoteur et des troubles du système nerveux central (comme la sédation, les troubles visuels (diplopie), les vertiges...). [75][76] Les troubles de la formule sanguine ou les atteintes digestives sont plus rares. [75]

Notons que certains effets indésirables du valproate ne sont pas dose-dépendants, mais liés à la chronicité du traitement : ainsi, les atteintes hépatiques, pancréatiques [75][76] et la toxicité fœtale (anomalie du tube neural) en cas de grossesse ne diminueront pas avec l'abaissement de la posologie. [76] Il en va de même avec les complications métaboliques (incluant également la prise de poids) et les complications chez la femme en âge de procréer : pour cette dernière, les effets indésirables redoutés avec une exposition sur une longue période sont l'aménorrhée, l'apparition d'ovaires polykystiques, d'un hyperandrogénisme, d'une obésité ou d'une résistance à l'insuline. [76]

Étant donné le caractère dose-dépendant des effets indésirables, il sera judicieux d'abaisser les posologies afin de maintenir les concentrations sériques minimales efficaces en valproate [76], en général autour de 40 ou 50 mg/L. [116] Comme pour le lithium, l'augmentation des posologies permet certes une meilleure couverture thymique, mais entraîne aussi une moins bonne tolérance : plutôt que de conserver la monothérapie à haute dose, on choisira préférentiellement une association avec le valproate et un autre thymorégulateur (tous deux à posologie faible), qui sera tout aussi efficace et a priori moins délétère. [76]

Les posologies doivent être augmentées progressivement afin d'atteindre la fenêtre thérapeutique et éviter les effets indésirables : elles seront de 500 mg/j maximum au début du traitement. [75]

Au vu des données de tératogénicité, des précautions d'emploi devront être prises chez la femme enceinte et la femme en âge de procréer. Comme pour le lithium, la stratégie recommandée est, si possible, d'éviter la molécule, en gardant à l'esprit la balance bénéfice-risque pour la patiente et son enfant. Si aucune alternative ne convient, on pourra maintenir le traitement par valproate aux doses les plus faibles possibles. [75] La sédation induite par le valproate conduira également à des précautions chez les sujets âgés. [75]

Enfin, une attention particulière devra être portée sur les interactions médicamenteuses impliquant le valproate : en effet, celui-ci est un inhibiteur enzymatique des cytochromes, le risque est donc d'avoir des concentrations augmentées en médicaments subissant ce métabolisme et d'arriver à un surdosage. On peut notamment citer l'interaction du valproate avec les anti-vitamines K (AVK) ou avec la carbamazépine (qui, à l'inverse du valproate, est inductrice enzymatique). [74][75][132]

2c. 1b. Carbamazépine

La carbamazépine a démontré son efficacité, comme le valproate, dans le traitement curatif des états maniaques. Cet effet serait au mieux égal à celui du lithium dans cette indication [74][75][132], quant à son effet stabilisateur (autrement dit prophylactique des récurrences), il serait lui aussi dans le meilleur des cas égal à celui du lithium. [75] Ceci étant dit, rappelons que lithium est a priori moins indiqué dans les cas de manie dysphorique, mixtes, ou lors de cycles rapides : à ce moment, la carbamazépine semble plus indiquée car les patients présentent une meilleure réponse au traitement. [74]

La carbamazépine agirait sur les canaux sodium voltage-dépendants, en les bloquant, lorsqu'ils sont en configuration ouverte, par fixation sur la sous-unité α . [76]

Le profil de tolérance de la carbamazépine diffère de celui du valproate. Parmi les effets indésirables principaux, on retrouvera les mêmes troubles dits « du système nerveux central » (vertiges, diplopie, fatigue et sédation, etc). La prise de poids est par contre moins importante que lors du traitement par valproate. [74][75][76] Plus rarement, des effets indésirables hématologiques (effet suppresseur de moelle osseuse), hépatiques, des hyponatrémies et des malformations fœtales (anomalies du tube neural, notamment) ont été décrits. [75][76]

De ce fait, comme pour les autres thymorégulateurs, la posologie d'entretien sera obtenue progressivement en modifiant le dosage tous les deux à cinq jours et en évaluant, dans le même temps, la tolérance au traitement. [74] Le but est, ici aussi, d'atteindre une fenêtre thérapeutique optimale, qui se situe pour la carbamazépine entre 5 et 12 $\mu\text{g/mL}$ (soit 17 à 50 $\mu\text{mol/L}$). [74][116] La toxicité apparaît à partir de 15 $\mu\text{g/mL}$. [116] Pour mieux contrôler le traitement lors de son initiation, on préférera utiliser la forme à libération simple en deux ou trois prises par jours, puis, une fois la concentration à l'équilibre atteinte, on pourra passer à la forme à libération prolongée. [74] Dans le traitement curatif des phases maniaques, les doses efficaces se situeront entre 600 et 1200 mg/j (éventuellement, jusqu'à 1800 mg/j). En maintenance, les deux tiers de cette posologie suffiront (de 400 à 800 mg/j). [74]

La poursuite du traitement par Tégretol® durant la grossesse nécessite des

précautions d'emploi, à savoir se limiter aux doses les plus faibles possibles, en général moins de 1000 mg/j, et préférer l'utilisation de la forme LP. [75] Ces précautions s'expliquent par deux raisons : premièrement, la libération prolongée évite les pics plasmatiques trop importants et permet une stabilité des concentrations. Deuxièmement, on a constaté qu'à des doses inférieures à un gramme par jour, la tératogénicité sous carbamazépine était à peu près équivalente à celle dans la population générale, avec néanmoins une fréquence un peu plus haute de *spina bifida*. À des doses supérieures à 1000 mg/j, la tératogénicité de la carbamazépine devenait significativement supérieure à celle en population générale. [75] L'association d'acide folique à 5 mg, dans les trois mois précédant l'arrêt de la contraception et jusqu'à la fin du premier trimestre de grossesse, est conseillée pour diminuer ce risque de malformation ; cependant les avis quant à l'efficacité d'une telle prévention restent controversés. [75]

Le risque de survenue de troubles hématologiques doit également conduire à une surveillance en début de traitement (bilan sanguin). [76]

Pour terminer sur la carbamazépine, il sera important de garder à l'esprit son implication dans de nombreuses interactions médicamenteuses. Cette molécule a un effet inducteur enzymatique du CYP 3A4 (cytochrome P450) [75][76], elle augmente le métabolisme des substances qui en sont le substrat et diminue donc leur concentration plasmatique. Il faudra alors surveiller les taux sériques de tous les médicaments co-administrés ayant un métabolisme passant par ces enzymes, par exemple les inhibiteurs calciques, les diurétiques, les AVK, certains neuroleptiques (dont l'olanzapine!), les ISRS (notons d'ailleurs une interaction réciproque : la sertraline – Zoloft ® – augmente les concentrations en carbamazépine!)... Si, pour ces molécules, seule la précaution d'emploi par dosage sanguin et ajustement éventuel des posologies est importante, l'association aux pilules œstroprogestatives ou progestatives pures est, quant à elle, contre-indiquée : on se tournera préférentiellement vers la contraception mécanique ou la mise en place d'un stérilet. [75]

La synergie d'effets indésirables peut survenir lors de différentes associations. [75] L'administration concomitante de carbamazépine et clozapine (Leponex ®), toutes deux hépatotoxiques, augmente le risque de survenue des effets indésirables. [75] Par ailleurs, la carbamazépine s'apparente aux antidépresseurs tricycliques, l'association des deux est donc contre-indiquée à cause des risques de survenue de troubles du rythme, de glaucome par fermeture de l'angle ou d'adénome prostatique. [74] L'effet hyponatrémiant de la carbamazépine risque d'être cumulé en cas d'association à d'autres molécules ayant cet effet indésirable (par exemple les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou certains antihypertenseurs), la co-prescription devra donc être évitée. [75] Cette hyponatrémie est d'autant plus importante en cas d'association au lithium, puisque – pour rappel – celui-ci est

particulièrement sensible aux variations hydroélectrolytiques. Il y a d'ailleurs interaction réciproque entre la carbamazépine et le lithium, ce dernier entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de la première. [75]

2c. 1c. Lamotrigine

La lamotrigine est un anticonvulsivant qui présente des caractéristiques différentes du valproate et de la carbamazépine, tant par ses indications que son profil de tolérance, et qui intrigue à plus d'un titre.

Tout d'abord, la lamotrigine, à l'inverse des autres anticonvulsivants, présenterait plutôt un profil stimulant que sédatif [75], ce qui expliquerait son indication uniquement dans la prévention des récives dépressives chez les patients bipolaires de type I à évolution dépressive dominante. [74][75][142] Dans ce cadre, son AMM a été obtenue en 2009. [74] Certaines hypothèses font état d'une efficacité dans le trouble bipolaire de type II et dans les cycles rapides [75], cependant, comme nous l'expliquions précédemment, les études portant sur ces populations sont rares – car difficiles à mettre en place – et les preuves faibles.

Par ailleurs, de nombreux experts pensent qu'elle serait aussi efficace en thérapie curative des épisodes dépressifs bipolaires : malgré cela, la FDA n'approuve son utilisation que dans le cadre prophylactique. [76] L'efficacité de la lamotrigine en traitement curatif de la dépression bipolaire est montrée de façon empirique : comme les antidépresseurs, au cours de dernières années, ont été de plus en plus décriés dans la dépression bipolaire, on les a remplacés par la lamotrigine. Les preuves d'efficacité ne se basent donc pas sur des études à haut niveau de preuves, mais sur la pratique clinique, et sont donc insuffisantes aux yeux de la FDA. [76]

Comme le lithium, elle aurait également des propriétés neuroprotectrices et protégerait des troubles cognitifs associés au trouble bipolaire. [75] Les deux molécules sont d'ailleurs souvent associées dans la dépression bipolaire résistante, la lamotrigine potentialisant probablement l'effet du lithium. [75][119]

La lamotrigine, contrairement au valproate et à la carbamazépine, n'est pas approuvée dans le traitement de la manie. [76] Pourtant, un de ses mécanismes d'action semble similaire à la carbamazépine, passant par l'inhibition des canaux sodium voltage-dépendants par fixation sur la sous-unité α . [76] Il y a deux hypothèses possibles à cette « absence » d'efficacité : on peut considérer que la molécule n'inhibe pas assez puissamment les récepteurs pour obtenir un effet anti-maniaque, ou bien on considère que c'est la façon dont doit être conduit le traitement par lamotrigine qui empêche son action sur la manie. En effet, comme nous allons le voir, l'initiation du traitement par lamotrigine doit se faire de façon extrêmement progressive, or, en phase maniaque, il est primordial de contrôler

rapidement l'humeur du patient, ce qui n'est pas réalisable avec la lamotrigine. [76]

Ce mécanisme d'action sur les canaux sodium voltage-dépendants n'explique donc pas à lui seul l'effet de la lamotrigine dans la prévention des récives de dépression bipolaire. On tend à penser que la lamotrigine a la capacité de diminuer la libération du glutamate excitateur, cependant on ne sait pas si ce processus est en lien avec le blocage des canaux sodiques ou avec une autre action au niveau synaptique. [76] Quoi qu'il en soit, la diminution des transmissions glutamatergiques – notamment si celles-ci sont augmentées dans la dépression bipolaire – est un mécanisme d'action potentiel de la lamotrigine qui se distingue des autres anticonvulsivants et qui peut expliquer son profil thérapeutique différent. [76]

Si l'instauration progressive du traitement thymorégulateur est la règle, le cas de la lamotrigine est très délicat. En effet, elle entraîne, entre autre effet indésirable, un risque important d'allergie qui se manifeste par des rashes cutanés, allant de l'éruption maculopapuleuse aux syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson (nécrolyses épidermiques toxiques, rarissimes mais mettant en jeu le pronostic vital). [74][75][76][116][142] De ce fait, afin de minimiser les risques d'allergie, les posologies devront être augmentées de façon très parcimonieuse, par palier de 25 mg toutes les deux semaines (pour rappel, l'augmentation de dose de la carbamazépine se fait tous les deux à cinq jours) et jusqu'à atteindre une première concentration cible de 100 à 200 mg/j : la période de dosage dure donc au moins deux mois! [74][75][76][142] Notons néanmoins qu'il n'y a pas de fenêtre thérapeutique déterminée pour la lamotrigine, les concentrations plasmatiques efficaces varient d'un individu à l'autre [116], ce qui explique aussi les grandes précautions à prendre, certains patients réagiront à des doses plus faibles que celles attendues.

Le risque d'effet indésirable cutané grave doit être mentionné sur l'ordonnance de lamotrigine, ainsi que la conduite à tenir le cas échéant : en effet, il faut certes stopper le traitement en urgence, mais il faut également penser à adjoindre une benzodiazépine (aux propriétés anticonvulsivantes), car l'arrêt brutal de la lamotrigine entraîne un risque de crise comitiale, même chez des patients non-épileptiques. [75]

Parmi les autres effets secondaires de la lamotrigine (puisque cette molécule a un profil plutôt stimulant), on retrouve les insomnies, qui pourront être réduites en prenant le médicament le matin, l'irritabilité et l'excitation, des céphalées, et des effets communs avec les autres anticonvulsivants : tremblements, diplopie, vertiges. [75]

Une fois la posologie efficace atteinte, la lamotrigine présente une période de latence de trois mois a minima avant d'observer une efficacité. [76] Il n'y a donc pas de changement radical de l'humeur chez le patient bipolaire traité par Lamictal®, ce qui peut être très mal vécu par le patient. Dans ce cas, plutôt que d'associer un antidépresseur au traitement en attendant l'apparition de l'efficacité, on préférera adjoindre un antipsychotique de seconde

génération (quétiapine par exemple, ou rispéridone en cas de cycles rapides, qui agissent plus rapidement) pour palier à l'absence d'effet antidépresseur de la lamotrigine. [76]

Contrairement au lithium, au valproate et à la carbamazépine, la lamotrigine peut être prescrite pendant la grossesse. En effet, à des doses inférieures à 300 mg/j, sa tératogénicité est proche de celle retrouvée en population générale. On conseille néanmoins, comme pour la carbamazépine et avec la même controverse sur l'utilité d'une telle prévention, une supplémentation en acide folique à 5 mg/j dans les trois mois précédant l'arrêt de la contraception et jusqu'au troisième mois de grossesse. [75] A l'inverse, on évitera de prescrire la lamotrigine pendant l'allaitement. [75]

Pour terminer, la lamotrigine présente déjà un profil de tolérance particulier et l'association à certains médicaments devra être prise en considération avec énormément de minutie. Le valproate, qui, rappelons-le, est un inhibiteur enzymatique, va doubler les concentrations en lamotrigine et donc diviser par deux le seuil toxique. De ce fait, en cas d'association de la lamotrigine au valproate, on procédera à des titrations encore plus progressives, en commençant à 12.5 mg/j (soit 25 mg, un jour sur deux) pendant deux semaines, puis en augmentant peu à peu jusqu'à 100 mg/j (puisque le palier efficace maximum est à 200 mg/j et que le valproate double le risque d'apparition de rash cutané, on s'arrête ici en toute logique à 100 mg/j). [74][75][76][142] Notons aussi que la co-administration de valproate et de lamotrigine majore les effets indésirables à type de tremblements [75], qu'il faudra prendre en compte dans le profil de tolérance du patient si l'on associe les deux molécules. Tant que nous évoquons la synergie d'effets indésirables, la carbamazépine, associée à la lamotrigine, majorera le risque de troubles visuels (diplopie). [75]

A l'inverse de la carbamazépine avec laquelle les pilules contraceptives sont contre-indiquées (pour rappel, la carbamazépine étant inducteur enzymatique et diminuant les taux sanguins des autres médicaments), la lamotrigine peut être associée aux pilules œstroprogestatives. Il faudra néanmoins surveiller les concentrations plasmatiques en lamotrigine (surtout si la dose cible est basse!) car les contraceptifs oraux risquent d'en diminuer les taux sanguins. [75]

En conclusion sur la lamotrigine, on peut dire qu'elle a largement supplanté les antidépresseurs en tant que traitement de première intention dans la dépression bipolaire. Cependant les preuves de cette efficacité se fondent sur la pratique clinique et non sur des études randomisées, ce qui fait que la FDA n'approuve pas son utilisation, et ce qui restreint son AMM à la seule prévention des récives dépressives. Ceci dit, on ne peut pas nier que

la lamotrigine est un des très rares agents actuellement disponibles à stabiliser l'humeur depuis le bas, ce qui en fait donc une molécule importante. [76]

2c. 2. Et les autres molécules ?

Comme nous le disions en introduction, seuls le valproate, la carbamazépine et la lamotrigine ont fait l'objet d'études assez poussées prouvant leur intérêt thymorégulateur dans l'une des phases de la maladie bipolaire. Néanmoins, la classe des anticonvulsivants est large, et d'autres molécules en faisant partie pourrait présenter une efficacité dans le trouble bipolaire. A l'heure actuelle, de tels profils moléculaires au sein des anticonvulsivants n'ont pas été prouvés. [74][75]

L'oxcarbazépine (Trileptal ®) et le topimarat (Eptomax ®) sont deux molécules présentant une activité thymorégulatrice potentielle, mais ils n'ont pas fait l'objet d'études conduisant à un niveau de preuve assez élevé pour conclure à leur efficacité (que ce soit en traitement curatif ou en prophylaxie des récurrences). [75]

L'oxcarbazépine est en fait une prodrogue, dont le métabolite actif est l'eslicarbazépine (énantiomère S de la licarbazépine). [76] Son mécanisme pourrait se rapprocher de celui de la carbamazépine. Ce qui est intéressant avec l'oxcarbazépine et qui doit pousser à poursuivre les recherches sur cette molécule, c'est qu'elle présente a priori moins d'effets indésirables que la carbamazépine (moins sédative, moins de toxicité hématologique) et moins d'interactions médicamenteuses via le CYP 3A4. Elle serait aussi plus simple à doser. [76]

Le topimarat, quant à lui, aurait un de ses mécanismes d'action qui passerait par la stimulation des voies GABAergiques et l'inhibition des faisceaux glutamatergiques. Il semble ne pas avoir d'effet thymorégulateur en lui-même, par contre, il serait associé à une perte de poids. Ceci fait de lui un traitement adjuvant possible aux molécules ayant comme effet indésirable une prise pondérale importante. Il a par ailleurs une forte action sédative, qui peut être vécue comme un effet indésirable ou être « utilisée » dans les insomnies ou l'anxiété associées au trouble bipolaire. [76]

Les benzodiazépines, disposant, parmi leurs différentes actions, d'un effet anticonvulsivant, peuvent être évoquées ici. Leur efficacité, notamment dans la manie, n'a pas été démontrée [75], elles ne semblent donc pas avoir un effet thymorégulateur en elles-mêmes. Par contre, elles restent souvent co-prescrites avec les antipsychotiques, notamment dans le traitement curatif des phases maniaques : en effet, leur action sédative, associée à celle des neuroleptiques, permet un contrôle plus rapide de la crise aiguë, et permet de « patienter » durant la phase de latence des thymorégulateurs anti-maniaques. [75][76]

Oxcarbazépine, topimarat et benzodiazépines n'ont peut-être pas un effet

thymorégulateur intrinsèque, cependant ces molécules représentent des possibilités thérapeutiques adjuvantes intéressantes dans le trouble bipolaire, notamment en cas de résistance aux traitements de première intention. [75]

Les autres anticonvulsivants prêtent encore plus à la controverse et auront besoin d'études supplémentaires pour arriver aux conclusions quant à leur efficacité dans les troubles bipolaires. Les essais déjà menés (pour la gabapentine (Neurontin®), la phénytoïne (Di-Hydan®), le lévétiracétam (Keppra®)...) se basent sur des effectifs très faibles, d'une part, et d'autre part concluent à des résultats d'efficacité mitigés. Pour certains anticonvulsivants, (dont, pour exemple, la prégabaline (Lyrica®), le felbamate (Taloxa®), le vigabatrin (Vimpat®)) les données sur une éventuelle efficacité dans la bipolarité sont tout simplement inexistantes. [75][76]

Ceci dit, nombre de patients bipolaires souffrent de douleur chronique, d'anxiété, d'insomnie : la gabapentine et la prégabaline peuvent représenter, à l'instar du topimarate, des traitements adjuvants utiles aux thymorégulateurs. [76]

En conclusion, depuis les premières utilisations historiques des anticonvulsivants (valproate puis carbamazépine), qui ont conduit à des preuves d'efficacité de haut niveau, seule la lamotrigine a elle aussi démontré son efficacité thymorégulatrice. L'idée que l'ensemble de la classe des anticonvulsivants pourrait présenter un effet stabilisateur de l'humeur semble fausse, ou, à défaut, les preuves du contraire sont insuffisantes. Néanmoins ces autres molécules ne sont pas dénuées d'intérêt et peuvent présenter une action psychotrope adjuvante dans la prise en charge des troubles bipolaires (anxiété, insomnie, etc). [74][76]

Le *Tableau 29* récapitule l'efficacité thymorégulatrice des différents anticonvulsivants :

Agent	Actions cliniques supposées				
	Épilepsie	Orientées manie		Orientées dépression	
		Traiter depuis le haut	Stabiliser depuis le haut	Traiter depuis le bas	Stabiliser depuis le bas
Valproate	++++	++++	++	+	+/-
Carbamazépine	++++	++++	++	+	+/-
Lamotrigine	++++	+/-	++++	+++	++++
Oxcarbazépine, lincarbazépine	++++	++	+	+/-	+/-
Topimarate	++++	+/-	+/-		
Gabapentine	++++	+/-	+/-		
Prégabaline	++++	+/-	+/-		
Lévétiracétam	++++	+/-	+/-		

Tableau 29 : Actions cliniques des thymorégulateurs anticonvulsivants. [76]

2d. Alors, faut-il choisir d'utiliser les anticonvulsivants ou le lithium ?

« Passer à une autre substance, quand le lithium n'est pas efficace ou n'est pas toléré, est une décision saine et cliniquement responsable. » [131]

Tout d'abord, il faut garder à l'esprit le « spectre » d'activité des différents thymorégulateurs conventionnels (*Tableau 30*) :

Lithium	Valproate	Carbamazépine	Lamotrigine
Action sur les quatre phases du trouble bipolaire : approche curative de la manie et de la dépression, prophylaxie des récurrences maniaques et des récurrences dépressives + prévention du risque suicidaire NB : Notamment si manie pure NB : efficacité moindre sur la polarité dépressive	Action sur la manie (traitement curatif et traitement prophylactique) NB : notamment si caractéristiques dysphoriques, mixtes, ou si présence de cycles rapides	Action sur la manie (traitement curatif et traitement prophylactique) NB : notamment si caractéristiques dysphoriques, mixtes, ou si présence de cycles rapides	Action sur la dépression bipolaire (traitement curatif et traitement prophylactique) NB : n'est pas approuvé dans le traitement curatif de la manie car période de titration très longue + délai d'action (plusieurs mois)

Tableau 30 : Spectre d'activité des différents thymorégulateurs.

Au vu de ces profils d'activité, on peut se dire que le lithium est la molécule avec l'activité la plus complète et doit donc être obligatoirement utilisée. Cependant, la lithiothérapie est parfois compliquée à mettre en place chez certains patients (où le tableau clinique ne répondra pas de façon optimale au lithium, par exemple), et, dans ce cas, le recours à d'autres stratégies médicamenteuses est recommandé. [74] En conséquence, le fait que les anticonvulsivants aient un « spectre » d'action plus étroit que le lithium conduira à un choix du praticien orienté vers le pôle thymique à traiter. L'efficacité du valproate, de la carbamazépine et de la lamotrigine sur les formes dysphoriques, mixtes, ou à cycles en font des molécules de première intention dans les recommandations internationales. [74]

Il y a assez peu d'études comparant l'efficacité du lithium à celle des anticonvulsivants. La carbamazépine et le valproate auraient des effets aussi puissants que ceux du lithium, cependant pour la première, ceci représenterait son action maximale. [74] [75][129]

Une étude randomisée en double aveugle [127][143] a comparé les efficacités à trois semaines du lithium, du valproate et d'un placebo dans la manie aiguë. A l'origine, cette étude souhaitait simplement étudier l'action du valproate en traitement curatif de la phase maniaque (les groupes placebo et lithium représentaient donc les groupes contrôles). La réponse au traitement était favorable si, sur une échelle de manie, au moins 50% des

symptômes maniaques étaient améliorés. Différents résultats peuvent être tirés de cette étude : tout d'abord, la réponse au traitement était de 49%, 48% et 25% (respectivement pour le lithium, le valproate et le placebo) au bout des trois semaines d'étude (les efficacités du lithium et du valproate sont donc très proches). Ensuite, les patients présentant une manie typique avait une meilleure réponse au traitement par lithium, alors que ceux avec caractéristiques mixtes étaient meilleurs répondeurs avec le valproate. De plus, les sujets ayant présenté plus de dix épisodes thymiques (quelle que soit la polarité) répondaient assez mal au lithium.

On peut se demander pourquoi il existe si peu de données comparatives pour le traitement prophylactique du trouble bipolaire, alors que la connaissance de tels éléments est majeure dans le choix stratégique médicamenteux. En fait, il y a au moins trois raisons à cela. La première, c'est que le lithium, avec son profil d'efficacité préventive si « impressionnant », et malgré sa faible maniabilité, ne pousse pas vraiment les patients à donner leur consentement éclairé pour être intégrés à des études où le traitement qu'ils recevront sera probablement moins efficace, ou, pis encore, sera un placebo. [131]

Deuxièmement, on retrouve un biais colossal lorsqu'on s'intéresse aux patients acceptant de changer de molécule thymorégulatrice parce que la première est inefficace ou mal tolérée. En effet, la seconde molécule sera difficilement « pire » que la première et on observera a priori une nette amélioration chez le sujet, sans pour autant que ce soit une preuve absolue de la supériorité prophylactique de la seconde molécule sur la première. Malheureusement, de nombreuses études se basent sur ce modèle, et, en conséquence, l'accueil des conclusions doit être modéré. [131] Ainsi, par exemple, on a longtemps considéré l'action prophylactique de la carbamazépine comme certaine, mais les conclusions étaient tirées d'études comparatives suivant ce schéma : dans ce contexte, l'efficacité préventive de la carbamazépine mérite d'être nuancée.

Enfin, il existe un dernier biais dans les études comparatives : il s'agit de prendre en compte – ou non – le caractère typique ou atypique du trouble bipolaire. Cette différence semble majeure pour comparer l'efficacité des différentes molécules thymorégulatrices. Dans les troubles bipolaires typiques, l'efficacité préventive du valproate et de la carbamazépine est assez mal documentée et les preuves sont faibles sinon inexistantes. Ceci dit, certaines études concluent à la supériorité de l'effet préventif du lithium comparativement à la carbamazépine dans le cas des troubles bipolaires typiques. A l'inverse, la carbamazépine présenterait une action prophylactique légèrement supérieure au lithium dans les troubles atypiques (mais cette différence serait non significative). [131] La controverse existe aussi pour le valproate, la seule étude le comparant au lithium conclut à un effet prophylactique comparable entre les deux molécules (avec une légère mais non significative supériorité du valproate). Ceci dit, la méthodologie employée ne faisait pas la

différence entre symptomatologie typique et atypique. [131]

Toujours au sujet du valproate, mais cette fois-ci dans le traitement curatif, un autre point à nuancer est l'efficacité supérieure du valproate sur le lithium dans les états mixtes ou dans les cycles rapides. [76] En effet, ces épisodes sont particulièrement complexes et leur traitement nécessite en général plus d'une molécule thymorégulatrice. De ce fait, en réalité, l'association du valproate et du lithium (voire avec d'autres thymorégulateurs supplémentaires!) dans la prise en charge médicamenteuse de ces phases est la règle. [76] [129]

Le lithium semble être le seul thymorégulateur à présenter une efficacité dans la prévention du risque suicidaire. Concernant cet aspect thérapeutique pour les anticonvulsivants, les données sont plus controversées. Pour certains, ce groupe – et notamment le valproate – aurait tendance à induire un risque suicidaire plutôt qu'à le réduire. [76] En effet, une analyse rétrospective portant sur quelques 20 000 patients a conclu, comparativement au lithium, à une augmentation du risque suicidaire sous valproate (risque suicidaire multiplié par 2.7) et d'hospitalisation en prévention d'une tentative de suicide (risque multiplié par 1.8). Des résultats équivalents étaient retrouvés pour la carbamazépine. [128]

Pour d'autres, il n'y a pas de différence significative d'efficacité dans la prévention du suicide entre lithium et valproate. Ceci dit, ces résultats proviennent d'une étude de faible puissance statistique. [128]

Enfin, au Danemark, une étude a recensé l'ensemble des patients sous traitement thymorégulateur grâce aux registres de santé. Il en ressort que, quel que soit le thymorégulateur conventionnel utilisé au long cours, le risque suicidaire diminuait fortement (environ 80%). Cette étude a aussi montré l'importance de la séquence d'utilisation des thymorégulateurs : si le traitement avait subi une modification (passage du lithium à un anticonvulsivant ou inversement), seuls les patients ayant bénéficié du switch d'un anticonvulsivant vers le lithium présentaient un effet préventif du suicide. Chez les patients lithiotraités puis dont le traitement était remplacé par un anticonvulsivant, cet effet n'était pas observé. L'étude concluait donc sur la supériorité du lithium dans la prévention suicidaire par rapport aux anticonvulsivants. [128]

La comparaison des anticonvulsivants et du lithium ne serait pas complète si nous ne nous intéressions pas, pour finir, à la maniabilité des molécules. On reproche au lithium d'être compliqué à mettre en place, de nécessiter des dosages fréquents des lithiémies, d'induire de nombreux effets indésirables, d'être inefficace chez certains sujets, et, sur ces bases, les prescriptions sont en chute libre. Qu'en est-il des anticonvulsivants (valproate –

carbamazépine – lamotrigine) ?

Tout d'abord, comme on l'a vu, le valproate et la carbamazépine disposent eux aussi d'une fenêtre thérapeutique étroite. [74][131] Les posologies progressives en initiation de traitement sont la règle afin d'atteindre les concentrations plasmatiques de façon contrôlée (*Tableau 31*) : les effets indésirables des anticonvulsivants sont généralement, comme pour le lithium, dose-dépendants. Le but de l'instauration du traitement est d'atteindre les concentrations sanguines minimales efficaces.

	Valproate	Carbamazépine	Lamotrigine
Instauration (a minima)	- NFS-plaquettes - bilan hépatique, taux de prothrombine - règles hygiéno-diététiques (prise de poids +++) posologie progressive, max 500 mg/j au début, dosage sanguins réguliers (concentration d'équilibre atteinte en 3 ou 4 jours)	- NFS-plaquettes - bilan hépatique, taux de prothrombine - ECG (structure tricyclique semblable aux imipraminiques → effets secondaires cardiaques) posologie progressive, dosage des taux plasmatiques après une semaine, puis tous les mois, puis tous les 2 à 3 mois	Posologie TRES progressive : 25 mg/jour → 15 jours puis augmentation de 25 mg/j tous les 15 jours jusqu'à atteindre première posologie cible (autour de 100 – 200 mg/j)
Suivi durant le traitement	- NFS-plaquettes après 15 jours puis en fin de traitement - bilan hépatique, taux de prothrombine après 1 mois puis tous les 6 mois - concentrations plasmatiques en valproate (risque de surdosage et de toxicité)	- NFS-plaquettes (effet supprimeur de moelle osseuse) - concentrations plasmatiques en carbamazépine tous les mois pendant 6 mois, puis 2 fois par an (risque de surdosage et de toxicité)	Examen cutané attentif pendant les 8 premières semaines

Tableau 31 : Surveillance des traitements thymorégulateurs. [74][75][116]

Ce tableau récapitulatif, dont une version plus complète est présentée en annexe 2 [116], montre que l'argument de la faible maniabilité du lithium n'est pas tout à fait valable pour expliquer sa faible utilisation.

Pour une meilleure alliance thérapeutique entre le clinicien et son patient, il sera primordial d'expliquer les raisons de ces bilans pré-thérapeutiques (contrôle des effets indésirables), puis de la nécessité de la surveillance durant le traitement. [75]

Anticonvulsivants :

→ parmi les premières lignes de traitement dans le trouble bipolaire [75] ;

- Valproate et apparentés : plutôt dans le traitement curatif de la manie, hommes, mauvais répondeurs au lithium, ou en cas de cycles rapides ou de caractéristiques mixtes. Dans cette indication, la carbamazépine arrive plutôt en deuxième ligne [75] ;
- Lamotrigine : plutôt dans le traitement prophylactique des rechutes dépressives, chez des patients bipolaires à polarité dépressive prédominante : efficace, bien toléré, et avec propriétés neuroprotectrices [75] ;
- comparé au lithium : spectre d'efficacité plus étroit mais profil de tolérance différent : en pratique, avantage de l'association du lithium aux anticonvulsivants car permet de diminuer les doses des deux molécules (on garde l'efficacité tout en diminuant le risque d'apparition d'effets indésirables dose-dépendants). [129]

3. Antipsychotiques : du matraquage pharmaceutique à la réalité thérapeutique et l'obtention des AMM

Au-delà des thymorégulateurs conventionnels que nous venons de présenter, l'arsenal thérapeutique du traitement des troubles bipolaires comprend également la classe des antipsychotiques. Au sein de celle-ci, les différentes molécules ont des profils d'action et de tolérance différents, on ne pourra donc pas considérer les antipsychotiques comme un groupe homogène et le choix de la substance sera guidé par ces caractéristiques. [43][114]

Nous allons nous intéresser, dans un premier temps, à la classe pharmacologique des antipsychotiques, à ses spécificités, avant de nous pencher sur leur intérêt, réel ou potentiel, dans le traitement des troubles bipolaires.

1. Les antipsychotiques : une classe pharmacologique récente

1a. Histoire

« Neurolepsie : forme extrême de ralentissement ou absence de mouvements moteurs, associée à une indifférence comportementale. » [144]

Au début des années 1950, il a été découvert par hasard que la chlorpromazine (Largactil ®), une molécule anti-histaminique, provoquait également des effets antipsychotiques chez l'animal. Rapidement, des études ont été menées – toujours sur l'animal – et ont montré que la chlorpromazine, mais également tous les autres agents avec un noyau phénothiazine, entraînaient un état de « neurolepsie », expliquant que les antipsychotiques sont aussi appelés neuroleptiques. Cette action sur le comportement animal a ensuite poussé les chercheurs à expérimenter les molécules sur l'Homme, puis plus

spécifiquement sur les patients schizophrènes. Les résultats montraient une efficacité semblable chez l'humain, avec apparition d'un ralentissement psychomoteur et d'un engourdissement des émotions et des affects. [144]

En 1957, P. Deniker et J. Delay proposent de définir les neuroleptiques (ou antipsychotiques « classiques », « conventionnels », « typiques », « de première génération ») par plusieurs points clés, qui sont toujours d'actualité. Toutes les molécules antipsychotiques présentent la capacité à produire cette altération psychomotrice (ralentissement psychique et indifférence émotionnelle, mais où la vigilance n'est pas altérée) et à réduire les symptômes psychotiques (angoisses, hallucinations, tableau autistique, qu'ils soient aigus ou chroniques) et les états d'excitation et d'agitation (agressivité, hostilité, excitation maniaque). Par ailleurs, les antipsychotiques présentent des effets indésirables neurologiques et neurovégétatifs. [43]

Il a vite été démontré que l'efficacité antipsychotique et les effets indésirables des neuroleptiques étaient liés à un mécanisme pharmacologique commun : l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques D_2 au niveau des voies cérébrales. [144][145] Des études par PET-SCAN (scanner par émission de positrons) confirment que les patients schizophrènes présentent une trop grande stimulation des récepteurs dopaminergiques D_2 (au niveau méso-cortico-limbique) expliquant la symptomatologie psychotique d'une part, et l'efficacité des molécules anti-dopaminergiques d'autre part. [145]

Plus tard, dans les années 70, furent développés, à la suite de la clozapine (Leponex®), les premiers antipsychotiques de seconde génération (AP2G), dits aussi « atypiques » en comparaison aux premières molécules utilisées et à leur profil d'action. [144]

1b. Découverte des mécanismes impliqués : deux « sous-groupes » de neuroleptiques

1b. 1. Antipsychotiques de première génération

« Quelques antipsychotiques conventionnels : chlorpromazine (Largactil®), cyamémazine (Tercian®), halopéridol (Haldol®), loxapine (Loxapac®)... » [144]

Pour rappel, neuroleptique, antipsychotique de première génération, antipsychotique conventionnel, typique ou classique sont des termes synonymes. [144]

Le point commun à tous les antipsychotiques conventionnels est leur capacité à antagoniser les récepteurs dopaminergiques D_2 (Figure 22). [144][145]

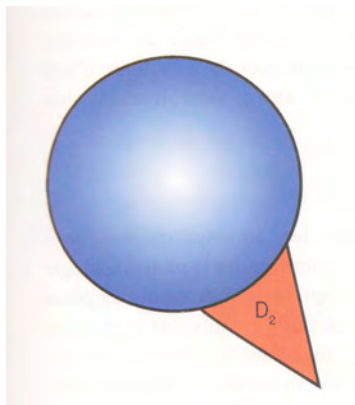


Figure 22 : Schématisation d'un antipsychotique conventionnel : l'antagonisme des récepteurs D_2 . [144]

Par ailleurs, il est en général admis que les neuroleptiques bloquent le même nombre de récepteurs D_2 à travers tout le cerveau, notamment au niveau du noyau accumbens (correspondant à la voie mésolimbique, qui est le « centre du plaisir »), au niveau du cortex préfrontal (voie mésocorticale) et au niveau de l'hypophyse (voie tubéro-infundibulaire). [144] [145] Ce manque de spécificité de localisation explique l'apparition de nombreux effets indésirables dopaminergiques :

- neuroleptie, par blocage des récepteurs au niveau mésocortical et/ou mésolimbique [43][144] ;
- symptômes extrapyramidaux (ou pseudo-parkinsoniens : tremblements), akathisie (agitation motrice) ou dyskinésies tardives, par blocage des récepteurs au niveau nigrostrié. Les dyskinésies tardives correspondent à des mouvements hyperkinétiques (mâchonnement constant, grimaces, mouvements rapides des membres...). Elles touchent environ 5% des patients traités de façon chronique [43] [74][132][144][145] ;
- augmentation de la production de prolactine par blocage des récepteurs au niveau tubéro-infundibulaire. Secondairement à la hausse du taux plasmatique de prolactine, des effets endocriniens apparaissent, notamment une aménorrhée/galactorrhée, une gynécomastie, une diminution de la sexualité et une prise de poids parfois importante. [74][132][144][145]

Si ces effets indésirables semblent déjà conséquents, ils ne sont malheureusement pas les seuls. En effet, les antipsychotiques conventionnels ont également des propriétés pharmacologiques inhibitrices sur d'autres neurotransmetteurs [43][144][145] :

- par antagonisme des récepteurs α_1 adrénergiques : effets cardiovasculaires (hypotension orthostatique, somnolence, hypothermie) ;

- par antagonisme des récepteurs cholinergiques muscariniques M_1 : hyposialie, troubles de la vision, constipation ;
- par antagonisme des récepteurs histaminiques H_1 : prise de poids, somnolence.

Enfin, les neuroleptiques sont susceptibles d'entraîner un syndrome malin, qui est une réaction rare mais potentiellement létale et nécessite l'arrêt du traitement et une prise en charge adaptée en urgence. [144][145] Un syndrome dépressif peut parfois être déclenché par les antipsychotiques conventionnels. [132]

Ceci étant dit, les neuroleptiques ne présentent pas tous la même « puissance » d'antagonisme sur les différents récepteurs aux neurotransmetteurs. Ainsi, même si l'on considère que l'action thérapeutique est identique pour tous les antipsychotiques de première génération, il n'en va pas de même pour leur profil de tolérance et une molécule pourra, par exemple, induire plus d'effets indésirables anticholinergiques qu'une autre, parce que son affinité pour les récepteurs muscariniques sera plus forte. [43][144][145]

1b. 2. Antipsychotiques de seconde génération (AP2G) ou antipsychotiques atypiques (APA)

« Quelques antipsychotiques de seconde génération : clozapine (Leponex ®), olanzapine (Zyprexa ®), quétiapine (Xeroquel ®), rispéridone (Risperdal ®), aripiprazole (Abilify ®)... » [144]

Un antipsychotique est dit atypique – en comparaison aux antipsychotiques conventionnels – car il présente un meilleur profil de tolérance, tout en gardant la même efficacité sur les symptômes positifs de la schizophrénie. Ainsi, les AP2G induisent moins de symptômes extrapyramidaux et d'hyperprolactinémie. [43][144][145]

D'un point de vue neuropharmacologique, il existe également une différence entre les deux générations de molécules : les antipsychotiques atypiques présentent deux propriétés [144][145] :

- des propriétés antagonistes des récepteurs dopaminergiques D_2 et des récepteurs sérotoninergiques $5-HT_{2A}$ (Figure 23)
- des propriétés agonistes partiels impliquant les récepteurs D_2 à la dopamine, et les récepteurs $5-HT_{1A}$ à la sérotonine.

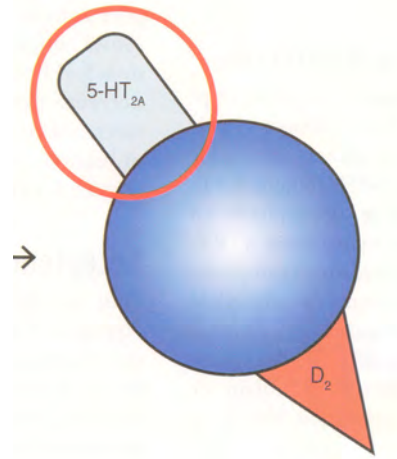


Figure 23 : Schématisation d'un antipsychotique atypique : l'antagonisme des récepteurs D_2 et $5-HT_{2A}$. [144]

Rappelons qu'un agoniste partiel a la capacité intrinsèque d'induire, après fixation sur le récepteur, une cascade de signalisation intermédiaire entre un influx total (qui est provoqué par un agoniste plein, c'est le cas par exemple du neurotransmetteur, qui, lorsqu'il se fixe à son récepteur, entraîne une transduction maximale du signal) et l'absence d'influx (cas de l'antagoniste complet, par exemple d'un antipsychotique conventionnel, qui inhibe entièrement la cascade de signalisation). Pour reprendre l'expression de S. M. Stahl, un agoniste partiel n'est « ni trop chaud » (induisant une trop forte cascade de signalisation), « ni trop froid » (réduisant le signal à zéro) : cette balance permet, sur les voies pathologiques, d'obtenir un effet thérapeutique (ici, diminuer les symptômes positifs), et, sur les voies saines, de ne pas trop influencer et de limiter les effets indésirables (ici, les symptômes extrapyramidaux et l'hyperprolactinémie). [144]

Il n'est malheureusement pas possible de décrire ces mécanismes d'action en détails. Néanmoins, en résumé, le jeu de différents rétrocontrôles des voies sérotoninergiques et dopaminergiques les unes sur les autres, associé à l'effet agoniste partiel, explique que les AP2G présentent une efficacité comparable aux antipsychotiques conventionnels sur la symptomatologie psychotique, mais avec des effets indésirables moindres. [144]

Comme pour les neuroleptiques, le profil réceptologique des APA est en fait beaucoup plus complexe que les quelques récepteurs dont nous venons de parler, et il n'existe ici non plus aucune molécule identique à une autre en terme de tolérance (*Figure 24*). [144][145] Les antipsychotiques de seconde génération présentent donc aussi une affinité variable sur les récepteurs cholinergiques muscariniques, les récepteurs histaminiques et les récepteurs α – adrénergiques. [144]

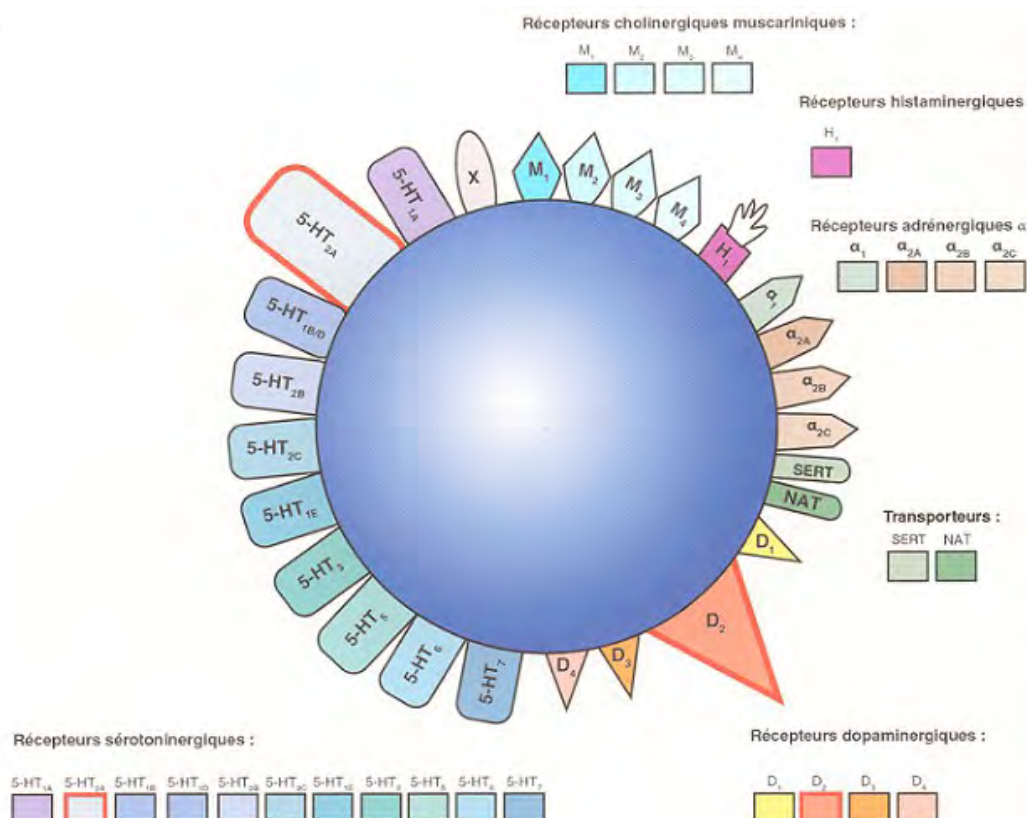


Figure 24 : Représentation de l'ensemble des propriétés de liaison aux récepteurs des AP2G. [144]

L'efficacité maintenue et le meilleur profil de tolérance des AP2G sur les plans pseudo-parkinsoniens et endocriniens ont conduit à leur utilisation de plus en plus importante au fil du temps. [144][146][147] Attention, il s'agit d'induire « moins » d'effets indésirables extrapyramidaux et de sécrétion de prolactine, ce qui veut dire que ces effets peuvent malgré tout être présents. [144][147]

Remarquons aussi que les antipsychotiques atypiques présentent tout une batterie d'effets indésirables, avec au premier rang le syndrome métabolique. [114][147] Pour rappel, celui-ci associe prise de poids, dyslipidémie et diabète de type 2. [147] Le syndrome métabolique est un effet de classe, cependant certaines molécules sont plus à risque de le provoquer que d'autres : par ordre décroissant de risque, on retrouve donc clozapine/olanzapine, puis quétiapine/risperidone, et enfin aripiprazole qui est le mieux toléré. [114] Une étude a été menée (n = 132) et montre que le risque d'apparition d'un syndrome métabolique est à peu près constant pour toutes les molécules testées (olanzapine, risperidone, et quétiapine) et se situe autour d'un tiers de cas d'apparition. [147] Cette forte occurrence force le patient et le clinicien à effectuer des bilans réguliers (recommandés tous les trois mois) visant à surveiller les paramètres qui représentent des facteurs de risque d'apparition d'un tel syndrome : poids, périmètre abdominal, tension artérielle, lipidémie, et glycémie (suivie aussi par le dosage de l'HbA1c), et à les prendre en

charge de façon adaptée le cas échéant. [147]

Les antipsychotiques sont également connus pour entraîner des modifications du rythme cardiaque, provoquant notamment des allongements de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme. [147]

Comme nous le disions précédemment, il est impossible de considérer que les antipsychotiques sont équivalents entre eux. [43] Il est donc possible de déterminer des profils de tolérance variables en fonction des molécules (*Tableau 32*) [114] :

	Olanzapine	Risperidone	Aripiprazole	Quétiapine
Effets indésirables les plus marqués	Syndrome métabolique et prise de poids	Symptômes extrapyramidaux et troubles sexuels	Parfois pas assez anxiolytique (1)	Nausées, vertiges ; Sédation ++ en début de traitement (2)

(1) Présente le moins de nausées et vertiges ; le moins de besoin d'utilisation d'un anticholinergique (qui diminue les symptômes extrapyramidaux) ; (2) Meilleure tolérance neurologique

Tableau 32 : Profils de tolérance des AP2G. [114]

La connaissance de cette balance bénéfice-risque, associée à celle du profil du patient (la sévérité de son trouble : risque suicidaire ou non, polarité prédominante dans l'évolution, comorbidités associées, réponse aux autres thymorégulateurs... ; l'existence d'un syndrome métabolique ou de facteurs prédisposants, etc) permet de guider le praticien dans le choix de la molécule la plus adaptée et d'aboutir à une meilleure observance. [114]

2. Antipsychotiques dans le trouble bipolaire

2a. Explication analogique avec la schizophrénie : une efficacité empirique

Comme nous l'avons montré précédemment dans ce travail, la schizophrénie et les troubles bipolaires présentent une symptomatologie assez proche. La limite est parfois assez floue entre les deux entités nosographiques : d'un côté, les troubles bipolaires peuvent présenter des caractéristiques psychotiques (formes délirantes) ; de l'autre, la schizophrénie s'accompagne souvent de symptômes thymiques (humeur dépressive, anxiété, culpabilité, irritabilité), d'impulsivité et d'auto ou hétéro-agressivité. Pour l'un comme pour l'autre, ces symptômes ne remplissent pas les critères nécessaires pour faire basculer le diagnostic dans l'autre catégorie nosographique. [148]

Dès lors, si l'utilisation des antipsychotiques est acceptée dans le traitement des psychoses – dont la schizophrénie fait partie –, il semble logique que les molécules aient une efficacité sur les caractéristiques psychotiques d'un épisode maniaque. [76][120] Ce qui est surprenant, en revanche, c'est l'efficacité curative des antipsychotiques (de seconde génération surtout) sur les autres symptômes (non-psychotiques!) de la manie, mais aussi dans le traitement prophylactique des récives. [76][115]

L'efficacité de certains AP2G dans la dépression bipolaire semble inexplicable, étant donné que les antipsychotiques sont sensés provoquer un état de ralentissement qui représente déjà le tableau clinique affiché par le patient. [76]

2b. Antipsychotiques conventionnels dans les troubles bipolaires : quelles preuves ?

Les neuroleptiques sont utilisés dans les troubles bipolaires depuis plusieurs décennies. [114][132] Leurs indications se limitent à la contention de la phase maniaque et au traitement adjuvant des molécules thymorégulatrices, notamment lorsque les thymorégulateurs conventionnels en monothérapie sont insuffisants ou inefficaces. [114][132] Lors des états paroxystiques, les neuroleptiques sont utiles pour induire une sédation rapide chez le patient et pour réduire la symptomatologie délirante. [74][132] Ces utilisations sont fréquentes et sont faites malgré le faible nombre de preuves d'efficacité et de résultats reproductibles disponibles : ainsi, on estime que 90% des sujets bipolaires ont un traitement antipsychotique à un moment de leur pathologie. [113][114][122][132][146]

Bien que leur utilisation doive se limiter à la phase aiguë, on retrouve très fréquemment les antipsychotiques conventionnels dans les traitement de maintien, et ce malgré l'absence de preuve de l'efficacité au long cours. Ainsi, les antipsychotiques classiques pourraient agir en prophylaxie des récurrences maniaques, mais cette action ne semble pas valable pour le versant dépressif. [132] La balance bénéfice-risque est d'autant plus déséquilibrée qu'il faut mentionner, en plus du manque de preuves scientifiques, tous les effets indésirables qui se produisent à long terme (pour rappel, les dyskinésies tardives et les symptômes extrapyramidaux, les troubles sexuels, la sédation, la prise de poids). Ils semblent également augmenter parfois la fréquence d'apparition des cycles rapides. Pourtant, malgré ces données, en 2004 [132], on estimait que 24 à 95% des patients bipolaires avaient bénéficié d'un traitement au long cours par neuroleptiques. [132]

En terme de preuves d'efficacité, des études contrôlées randomisées ont été effectuées dans les années 1970 et 1980, et se sont portées sur l'utilisation de la chlorpromazine et de l'halopéridol en comparaison à celle du lithium dans le traitement de la phase maniaque aiguë. [127] Après trois semaines de comparaison, il ressortait que les antipsychotiques conventionnels étaient au moins aussi efficaces que le lithium. Il faut émettre un bémol : la méthodologie utilisée était peu aboutie : les résultats obtenus prêtent donc à caution. [127]

Une méta-analyse recensant 68 essais cliniques et comparant 13 molécules [149] a conclu que l'halopéridol était la molécule neuroleptique avec la plus grande efficacité et était même significativement plus efficace que le lithium. Malheureusement, malgré ce bon profil d'action dans le traitement curatif des phases maniaques, les effets indésirables sont tels

que l'utilisation de l'halopéridol a fortement diminué. [74][114]

Les antipsychotiques classiques présentent une efficacité dans le traitement curatif de la manie. Ils permettent une contention rapide de l'état d'excitation du patient. A long terme, les effets indésirables se multiplient, il semble donc compliqué d'utiliser ces molécules, surtout lorsqu'on prend en compte la question de l'observance, déjà mauvaise dans la population bipolaire. [74][132] L'arrêt du traitement par neuroleptique pour cause d'effets secondaires trop importants concernerait jusqu'à 64% des patients bipolaires. [132]

Malgré la balance bénéfice-risque qui semble médiocre à long terme, on peut avoir recours aux antipsychotiques conventionnels, notamment en cas de résistance ou d'intolérance aux thymorégulateurs en monothérapie. Étant donné que les neuroleptiques présentent de nombreux effets indésirables au long cours, on se tournera préférentiellement vers les antipsychotiques de seconde génération. [132]

Neuroleptiques

- indiqués dans le traitement curatif de la manie aiguë (contention rapide) ;
- apparition d'effets indésirables à long terme : risque de mauvaise observance mais utilisation en cas de résistance à la monothérapie par thymorégulateur conventionnel ;
- délaissés au profit de la nouvelle génération d'antipsychotiques.

2c. Antipsychotiques de seconde génération dans les troubles bipolaires : quelles preuves ?

« Il n'existe pas deux antipsychotiques atypiques ayant les mêmes affinités réceptologiques, ce qui explique probablement leurs activités cliniques distinctes. » [144]

Le profil de tolérance mitigé des antipsychotiques conventionnels, notamment à long terme, a conduit les praticiens à se tourner préférentiellement vers les antipsychotiques de seconde génération, que ce soit en association entre eux, en traitement adjuvant d'un thymorégulateur conventionnel ou en monothérapie de première ou seconde ligne dans les stratégies thérapeutiques. [74][132][147]

Différentes études internationales ont montré l'efficacité des antipsychotiques atypiques dans les états paroxystiques du trouble bipolaire, que ce soit dans la manie ou la dépression. [132][147] L'utilisation des AP2G est validée par différentes AMM en France pour la quétiapine, la rispéridone, l'olanzapine et l'aripiprazole. [74][147] L'extension d'AMM pour la quétiapine est récente, puisqu'en 2008, elle ne faisait pas partie de l'arsenal thérapeutique approuvé. [74]

Le *Tableau 33* présente les niveaux de preuves d'efficacité des différents antipsychotiques atypiques dans les phases du trouble bipolaire :

Molécule	Traitement de la manie	Traitement de la dépression aiguë	Traitement de maintenance
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 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 comparatives 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.

Tableau 33 : Niveau d'efficacité des différents antipsychotiques dans le traitement des différentes phases du trouble bipolaire, en fonction du niveau de preuve (1) [114]

Les antipsychotiques font l'objet d'un matraquage promotionnel auprès des praticiens par les firmes pharmaceutiques depuis plusieurs années maintenant. Les laboratoires voient effectivement un gisement de patients « cibles » dans la population bipolaire et présentent donc les antipsychotiques comme des stabilisateurs de l'humeur. [76][112][117][127] H. Verdoux [112] rappelle avec pertinence que l'intérêt renaissant pour la « psychose unique » (pour rappel, la réunification des troubles de l'humeur et des psychoses, dont fait partie la schizophrénie) est apparu en même temps que la commercialisation des antipsychotiques atypiques.

Sachant cela, il est intéressant de se pencher sur les études ayant conduit aux niveaux de preuve pour l'utilisation des AP2G dans les troubles bipolaires. Il conviendra de garder à l'esprit les différentes phases de la maladie, et le fait qu'aucun neuroleptique n'est équivalent à un autre.

2c. 1. Les études menées, la comparaison des principales molécules

Dans le traitement curatif de la manie aiguë, la *Food and Drug Administration* approuve l'utilisation de la rispéridone, de l'olanzapine, de l'aripiprazole, de la quétiapine et de la ziprasidone. [147][150][151][152][153] En France, la ziprasidone n'a pas d'AMM. [147] Il semblerait que l'action antimaniaque est équivalente pour tous les AP2G : le choix se fera

donc sur le profil de tolérance et sur le prix de la molécule. [147]

Dans le traitement curatif de la dépression bipolaire, la FDA n'approuve que la quétiapine et l'olanzapine. [147]

Dans le traitement prophylactique des récurrences, l'agence américaine accepte l'utilisation de l'olanzapine et de l'aripiprazole. [147]

Une revue de la littérature importante [154], conduite en 2007 et s'intéressant à l'efficacité des antipsychotiques de seconde génération versus placebo dans les troubles bipolaires, a conclu que les AP2G avaient une efficacité supérieure au placebo. Cette revue se basait sur une vingtaine d'essais en phase maniaque (n = 6174) et cinq essais en phase dépressive (n = 2206).

Notons par ailleurs que la clozapine (Leponex ®), qui représente le chef de file des antipsychotiques de seconde génération, ne dispose pas de l'AMM dans l'indication des troubles bipolaires. [74][132] Elle a pourtant démontré des effets intéressants sur les patients bipolaires ou schizo-affectifs, ainsi que dans les évolutions à cycles rapides, mais les études souffraient de faiblesses méthodologiques, d'une part, et d'autre part la clozapine représente la molécule antipsychotique atypique ayant le plus d'effets indésirables (agranulocytose, notamment, mais aussi sédation, hypersialorrhée, prise de poids et troubles cardiovasculaires). [74][132][144]

2c. 1a. Dans la phase maniaque

Étant donné leur profil d'action psycholeptique, il semble logique que les AP2G aient été très largement étudiés dans la manie afin d'en diminuer la symptomatologie. [114] Les études se basent généralement sur l'utilisation d'échelles de manie permettant d'évaluer la réduction des critères cliniques [114] : par exemple, pour la rispéridone, on retrouve une diminution des symptômes de 50% sur l'échelle YMRS (*Young Mania Rating Scale*). [147]

Les études comparant les antipsychotiques atypiques au lithium, aux anticonvulsivants ou à l'halopéridol – qui, rappelons-le, présente un très bon profil d'efficacité mais une mauvaise tolérance – arrivent à la conclusion que les AP2G sont plus efficaces que les anticonvulsivants dans la manie aiguë (probablement en lien avec leur court délai d'action et leurs effets sédatifs) et trouvent donc une application dans cette indication. [114] De plus, à court terme, ils présentent une balance bénéfice-risque positive, ce qui en fait des traitements adaptés dans cette phase. [114]

L'olanzapine dispose d'une AMM dans le traitement de la manie aiguë [91][153], à posologie de 5 à 20 mg/jour. [74] Une étude (n = 140, en double aveugle) a démontré qu'à ces posologies, son efficacité était supérieure à celle du lithium à quatre semaines de

traitement, mais ces résultats sont à nuancer : en effet, les patients traités par olanzapine présentaient beaucoup plus d'effets indésirables que les patients lithiotraités. [147] La manie aiguë serait d'autant mieux traitée que l'olanzapine est associée à un thymorégulateur conventionnel ou à un autre antipsychotique atypique. Elle permettrait ainsi la contention des épisodes résistants au lithium ou au valproate. [74][147]

La rispéridone est également indiquée dans les états maniaques modérés à sévères [74][91][152], à une posologie de 5 à 6 mg/jour. [74][147] En effet, les études montrent qu'elle est au moins aussi efficace que l'halopéridol ou le lithium, et supérieure au placebo [74][147], résultats à discuter lorsqu'on sait qu'une étude a trouvé que 7% des patients traités par rispéridone présentaient une réactivation maniaque. [147] De plus, si, en tant qu'AP2G, la rispéridone conduit à peu de symptômes extrapyramidaux, elle présente un risque d'hyperprolactinémie important, même à faible posologie. [144]

La quétiapine semble ne pas présenter de supériorité d'efficacité en comparaison aux autres antipsychotiques dans le traitement curatif des épisodes maniaques, néanmoins, n'étant pas moins efficace, elle dispose d'une AMM dans cette indication. [144][151]

A l'issue d'études en double aveugle et en comparaison au placebo, l'aripiprazole a obtenu son AMM dans le traitement curatif de la manie aiguë et des épisodes mixtes. En effet, les conclusions retirées de ces études étaient que l'antipsychotique présentait une efficacité significativement supérieure au placebo dans les états maniaques, mais également dans les états mixtes et les cycles rapides. Cette efficacité, associée son profil de tolérance positif, explique la validation de l'aripiprazole dans cette indication. [74][114][147] Il peut être associé au lithium ou au valproate chez les patients répondeurs médiocres à ces thymorégulateurs lors des phases aiguës d'excitation. [74][114]

2c. 1b. Dans la phase dépressive

Le traitement de la phase dépressive par les AP2G n'est pas univoque et prête à caution, tant parce que les molécules semblent présenter des profils d'efficacité très différents que par le fait que les études initialement effectuées utilisaient des méthodologies critiquables sur des populations bipolaires déprimées ou non. [114] Une fois de plus, rappelons qu'il est difficile de créer des groupes homogènes de patients, dès lors que la distinction entre diagnostics de trouble unipolaire et bipolaire n'est pas bien définie.

Ceci étant, les études portaient essentiellement sur l'olanzapine, la rispéridone la quétiapine. Si cette dernière ne se démarque pas dans le traitement des épisodes maniaques aigus, c'est ici qu'elle présente une différence majeure puisqu'elle dispose de l'AMM dans le traitement des épisodes dépressifs bipolaires. [114][144][151] En effet, l'action de la quétiapine sur les symptômes dépressifs a conduit à des études plus strictes qui ont permis de démontrer qu'à des doses entre 300 et 600 mg/jour (chez des sujets bipolaires I et bipolaires II), son efficacité était significativement supérieure à celle de la paroxétine

(Déroxat ®) [114] ou du placebo. [144][151] Par ailleurs, le taux de virage maniaque, qui est l'un des débats qui animent l'utilisation des antidépresseurs dans la bipolarité, est plus faible avec la quétiapine (3.1%) qu'avec la paroxétine (10.7%) et que le placebo (8.9%). [114]

L'olanzapine, associée à un antidépresseur ISRS, et plus précisément la fluoxétine (Prozac ®), trouve son indication aux États-Unis dans le traitement curatif de la dépression bipolaire sous le nom de Symbyax ®. Cette association n'a pas d'AMM en France, puisque les antidépresseurs n'en dispose pas dans l'indication « trouble bipolaire ». [74][90][114][144]

L'aripiprazole et la rispéridone n'ont a priori pas d'efficacité dans le traitement curatif de la dépression bipolaire, les résultats des études sont controversés et l'efficacité n'est pas démontrée. [114] L'aripiprazole sur 8 semaines d'études (n = 187) n'a pas montré de supériorité comparé au placebo dans l'indication de la dépression bipolaire. Au contraire, il induisait une importante fréquence d'effets indésirables à type d'insomnie, de nausées et d'akathisie. [147] La rispéridone, selon certaines études, présenterait une action antidépressive intrinsèque, mais ne dispose pas d'une AMM dans cette indication. [74]

Pour avoir une idée de la difficulté à traiter la dépression bipolaire, il faut garder à l'esprit qu'il existe dix molécules pour la manie aiguë (en comptant les thymorégulateurs conventionnels), et seulement deux pour la épisode dépressif majeur bipolaire : la quétiapine, et l'association olanzapine – fluoxétine. [114]

2c. 1c. Dans le traitement de maintenance

Dans la prévention des récurrences, différentes études à haut niveau de preuve (randomisées contrôlées) ont montré la supériorité de l'olanzapine sur le placebo, le valproate et le lithium. [74][147][153] Plus précisément, son action est significativement supérieure à celle du lithium dans les récurrences maniaques et mixtes. Par contre, cette différence n'est pas valable pour les récurrences dépressives. Elle serait également plus efficace que la rispéridone dans cette indication. [74][114]

L'association de l'olanzapine à un thymorégulateur conventionnel (lithium ou valproate) serait ici aussi nettement plus efficace dans la prévention des rechutes maniaques ou mixtes que lors de la monothérapie ou versus placebo. La bithérapie trouve son application en cas de réponse partielle aux normothymiques classiques. [74][114]

La rispéridone a une efficacité supérieure au placebo dans la prophylaxie des rechutes maniaques et dépressives, que ce soit en monothérapie ou comme traitement adjuvant d'une autre molécule (en général thymorégulateur conventionnel). [74][114]

L'utilisation de la quétiapine en prophylaxie des récurrences maniaques et dépressives ne dispose pas de preuves suffisantes pour être validée. [151] Néanmoins, après deux ans d'utilisation, son efficacité serait sensiblement la même que celle du lithium dans la prévention des récurrences, et, une fois encore, l'association de l'antipsychotique atypique à

un thymorégulateur conventionnel (lithium ou valproate) aurait également un effet bénéfique. [114]

L'aripiprazole, dans la prophylaxie des rechutes maniaques, a montré sa supériorité comparé au placebo (c'est-à-dire un nombre de rechutes inférieur dans le groupe traité par aripiprazole) chez des patients bipolaires de type I stabilisés et présentant une symptomatologie à prédominance maniaque. [74][114][147] L'intérêt de l'aripiprazole en prophylaxie n'est par contre pas vrai dans le cas des récurrences dépressives. [114]

Antipsychotiques de seconde génération			
→ réceptologie très complexe : multitude de profils thérapeutiques et de tolérance différents.			
	Intérêt dans la manie (curatif)	Intérêt dans la dépression bipolaire (curatif)	Intérêt en traitement de maintenance (préventif)
Clozapine	NON (trop d'effets indésirables)		
Olanzapine	Oui (AMM) +++ si associée à thymorégulateur conventionnel	Oui uniquement si associée à la fluoxétine (aux États- Unis seulement)	Oui, surtout sur récidives maniaques et mixtes +++ si associée à thymorégulateur conventionnel
Risperidone	Oui (AMM)	Non	Oui
Quétiapine	Oui (AMM)	Oui (AMM)	Possiblement oui, dans le cas des récidives dépressives.
Aripiprazole	Oui (AMM) aussi pour mixité et cycles rapides	Non	Oui, surtout sur récidives maniaques et mixtes

Tableau 34 : Récapitulatif des intérêts d'utilisation des AP2G dans les troubles bipolaires.

2c. 2. Sur quelles bases neuropharmacologiques expliquer l'efficacité des antipsychotiques de seconde génération ?

Comme nous l'expliquons en introduction de cette partie, les antipsychotiques de première et seconde générations forment une classe pharmacologique aux profils réceptologiques très variés, expliquant l'hétérogénéité d'actions et d'effets indésirables pour chaque molécule. [144]

Les sites d'action et les récepteurs impliqués dans les mécanismes de chaque molécule antipsychotique sont relativement bien connus, mais, malgré cela, l'effet macroscopique (c'est-à-dire les symptômes que l'on observe) qui y correspond reste hypothétique (*Figure 25*). [76][144] Ceci s'explique en partie par la connaissance très

partielle des circuits impliqués dans le trouble bipolaire. Plutôt qu'un dysfonctionnement simpliste associant hypo-activité cérébrale dans la dépression bipolaire et hyperactivité dans la manie, on pense qu'il s'agit en fait de neurotransmissions chaotiques, les différents faisceaux neuronaux ne s'accordant pas. [76]

sont les antagonismes D_2 et $5-HT_{2A}$, associés à la propriété d'agoniste partiel $5-HT_{1A}$, qui sont impliqués. [76][144] Néanmoins, dans le cas de l'aripiprazole qui possède une efficacité démontrée dans la manie aiguë non-psychotique, les propriétés agonistes partiels $5-HT_{1A}$ sont plus puissantes que celles sur les récepteurs $5-HT_{2A}$, et on retrouve des propriétés agonistes partiels D_2 , laissant place à l'hypothèse que l'effet antimaniaque est en fait en lien avec les mécanismes agonistes partiels $5-HT_{1A}$ et D_2 . [76][144]

Une autre possibilité est que l'antagonisme $5-HT_{2A}$ conduise à une diminution de la transmission glutamatergique, qui, en fonction du faisceau neuronal sur lequel il agit, réduirait les symptômes maniaques ou dépressifs. [76] Cette hypothèse est étayée par le fait que plusieurs anticonvulsivants thymorégulateurs présentent ce processus inhibiteur glutamatergique. [76] On peut imaginer que les bénéfices de la bithérapie par AP2G et thymorégulateur conventionnel sont liés à la synergie d'action sur les faisceaux glutamatergiques. [76]

L'une des théories est que l'action des antipsychotiques de seconde génération dans la dépression bipolaire n'est pas liée à leurs propriétés antagonistes dopaminergiques D_2 ou sérotoninergiques $5-HT_{2A}$. [76][144] En effet, les molécules ne présentant que ces profils réceptologiques ne sont pas de bons antidépresseurs. [144]

L'hypothèse principale se base sur une analogie avec les mécanismes d'actions des antidépresseurs dans la dépression unipolaire [76] : dans celle-ci, les médicaments antidépresseurs augmentent les transmissions monoaminergiques (sérotonine, dopamine et noradrénaline). [76][144] Parmi les antipsychotiques atypiques, certains présenteraient des profils d'efficacité similaires aux antidépresseurs, ce qui expliquerait leur effet bénéfique dans la dépression bipolaire. [144] Les mécanismes en jeu pourraient être les suivants :

- agonisme et antagonisme sérotoninergiques : agonisme partiel $5-HT_{1A}$, antagonisme $5-HT_{1B/D}$, $5-HT_{2C}$, $5-HT_3$, $5-HT_7$. Pour rappel, nous avons dit que l'antagonisme $5-HT_{2A}$ n'était probablement pas impliqué. [144]
- Inhibition de la recapture de la sérotonine et/ou de la noradrénaline. Ce mécanisme d'action n'est valable que pour la quétiapine, qui est la seule molécule à présenter ces propriétés-ci de façon supérieure à ses propriétés d'antagoniste dopaminergique. [144]
- antagonisme α_2 – adrénergique (comme pour la mirtazapine (Norset®) qui est un antidépresseur reconnu) : ce mécanisme concerne notamment la quétiapine et la clozapine (qui présentent toutes deux une affinité supérieure pour les récepteurs α_2 que pour les récepteurs D_2) la rispéridone et l'aripiprazole. [144]

Comme on peut le constater, les pistes potentielles pour expliquer les différents degrés d'efficacité dans la dépression bipolaire et la manie sont multiples. Il faudra encore des années de recherches avant de pouvoir mettre au clair les liens entre profils réceptologiques et efficacité clinique.

2d. Conclusion sur la place des antipsychotiques dans la prise en charge des troubles bipolaires

En conclusion sur ces antipsychotiques de première et seconde générations, les études cliniques montrent leur efficacité dans les différentes phases des troubles bipolaires. Leur intérêt dans la stratégie thérapeutique n'est donc pas uniquement lié à la promotion dont ils font l'objet. Ce matraquage pharmaceutique a certes un impact sur les prescriptions d'AP2G (notamment), mais est surtout délétère pour les prescriptions de thymorégulateurs conventionnels (lithium et anticonvulsivants) qui ne sont pas aussi utilisés que leur efficacité peut le laisser penser. [117][127][146]

Les antipsychotiques classiques ont longtemps été utilisés mais leurs nombreux effets indésirables ont conduit à une diminution de leurs prescriptions dans les troubles bipolaires. Les antipsychotiques de seconde génération prennent de l'ampleur dans les recommandations internationales au point de faire désormais partie des premières lignes stratégiques. [114][132] La plupart d'entre eux dispose d'une AMM dans la manie aiguë (outre la clozapine), et seule la quétiapine est indiquée dans la dépression bipolaire. [76] A long terme, l'apparition de nombreux effets indésirables doit conduire à un suivi régulier, mais les AP2G ne sont pas déconseillés pour autant, malgré le manque d'essais dans ce domaine. [114]

Il semble important que les études soient poursuivies afin de mieux appréhender les relations entre les profils réceptologiques et les effets thérapeutiques des antipsychotiques dans le trouble bipolaire. La compréhension de la physiopathologie de la maladie est aussi nécessaire pour faire évoluer les connaissances.

L'efficacité des antipsychotiques est variée et différente de celle du lithium ou des anticonvulsivants, expliquant que, de plus en plus fréquemment, l'association de molécules thymorégulatrices – dont l'une est un APA – représente la stratégie adoptée. [76]

Antipsychotiques de seconde génération :

→ classe hétérogène en terme d'efficacité ; balance bénéfice-risque à appréhender surtout en cas de traitement au long cours (profils de tolérance bien connus) [114] ;

→ clozapine : chef de file des AP2G, elle présente une efficacité potentielle dans les troubles bipolaires mais son profil d'effets indésirables est trop conséquent pour l'utiliser ;

→ olanzapine, rispéridone, quétiapine et aripiprazole ont l'AMM dans le traitement curatif de la manie ;

→ seule la quétiapine en monothérapie a un intérêt dans le traitement des épisodes dépressifs aigus et leur prévention, et est considérée parmi les premières lignes de traitement dans les recommandations internationales [114] ;

→ les autres AP2G peuvent éventuellement être envisagés en seconde ligne et en association à d'autres molécules. [114]

4. Recommandations internationales sur les stratégies médicamenteuses : des évolutions rapides et constantes

Nous l'avons vu au début de cette partie, les recommandations professionnelles ont pour but d'allier connaissances scientifiques médicales de pointe et pratique clinique.

Dans les faits, ces recommandations se retrouvent souvent assez loin de la réalité quotidienne, les critères d'inclusion dans les études étant plus sélectifs que ceux qui représentent la population de patients bipolaires : la diversité de tableaux cliniques, les comorbidités, la sévérité du trouble sont autant de critères qui ne sont pas pris en compte. Par ailleurs, rares sont les patients pour lesquels la monothérapie suffit à contrôler la maladie. [115] Ceci étant dit, ces *guidelines* ont le mérite de « standardiser » la prise en charge médicamenteuse du trouble bipolaire et d'apporter aux cliniciens des éléments récents pour orienter leurs choix thérapeutiques. [115]

Nous avons également évoqué le fait qu'il n'existait pas de recommandations professionnelles fondées sur les preuves en France. Néanmoins, les travaux internationaux peuvent facilement être adaptés aux molécules disposant de l'AMM en France, d'une part, et d'autre part, l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie (AFPBN) a publié des recommandations formalisées d'expert sur lesquelles les cliniciens peuvent aussi s'appuyer. [113][124][125][126]

La recherche dans le domaine de la bipolarité, malgré toutes les interrogations et les zones d'ombre qu'elle suscite, avance à grands pas et les stratégies médicamenteuses qui y sont corrélées évoluent rapidement : pour exemple, les recommandations de l'AFPBN de 2010 [124] ont ainsi été mises à jour en 2014. [125]

Il serait trop fastidieux de procéder à un état des lieux chronologique et international

des recommandations professionnelles, nous nous limiterons donc à présenter les derniers éléments dont les cliniciens disposent.

1. Recommandations professionnelles les plus récentes : des consensus et des divergences

1a. Généralités

Avant toute chose, il faut garder à l'esprit que, schématiquement, le trouble bipolaire est une succession de phases, chacune répondant à des objectifs thérapeutiques différents [115] :

- on définit arbitrairement la phase aiguë comme une période de 6 à 12 semaines si le traitement est efficace. Le but de la prise en charge est le retour à une humeur « normale » ;
- dans les six mois suivants l'épisode aigu, on parle de traitement de consolidation ;
- Une fois passé ce semestre, on parle de traitement de maintenance.

Ensuite, de nombreux paramètres doivent guider et interpeller le clinicien dans son choix de molécule : outre la distinction trouble bipolaire de type I et trouble bipolaire de type II, il sera important d'analyser les caractéristiques de l'épisode en cours (par exemple les symptômes psychotiques ou mixtes), mais également d'envisager la pathologie dans sa globalité : s'agit-il d'un épisode inaugural ? Quelle est la polarité prédominante dans l'évolution de la maladie sur la vie entière du sujet ? Retrouve-t-on des cycles rapides ? Des comorbidités somatiques ou psychiatriques ? Y a-t-il un traitement prophylactique déjà mis en place et si oui, quelle est la molécule utilisée ? [124][125]

Notons d'ailleurs ici que le trouble bipolaire de type II est particulièrement complexe à appréhender du point de vue pharmacologique car les données sont rares, et, par ailleurs, les études dont elles sont issues souffrent de faiblesse méthodologique. En effet, on a déjà évoqué la difficulté à diagnostiquer la bipolarité de type II, expliquant que les essais cliniques « mélangent » souvent patients bipolaires de type I et bipolaires de type II. [114]

1b. Dernières recommandations professionnelles

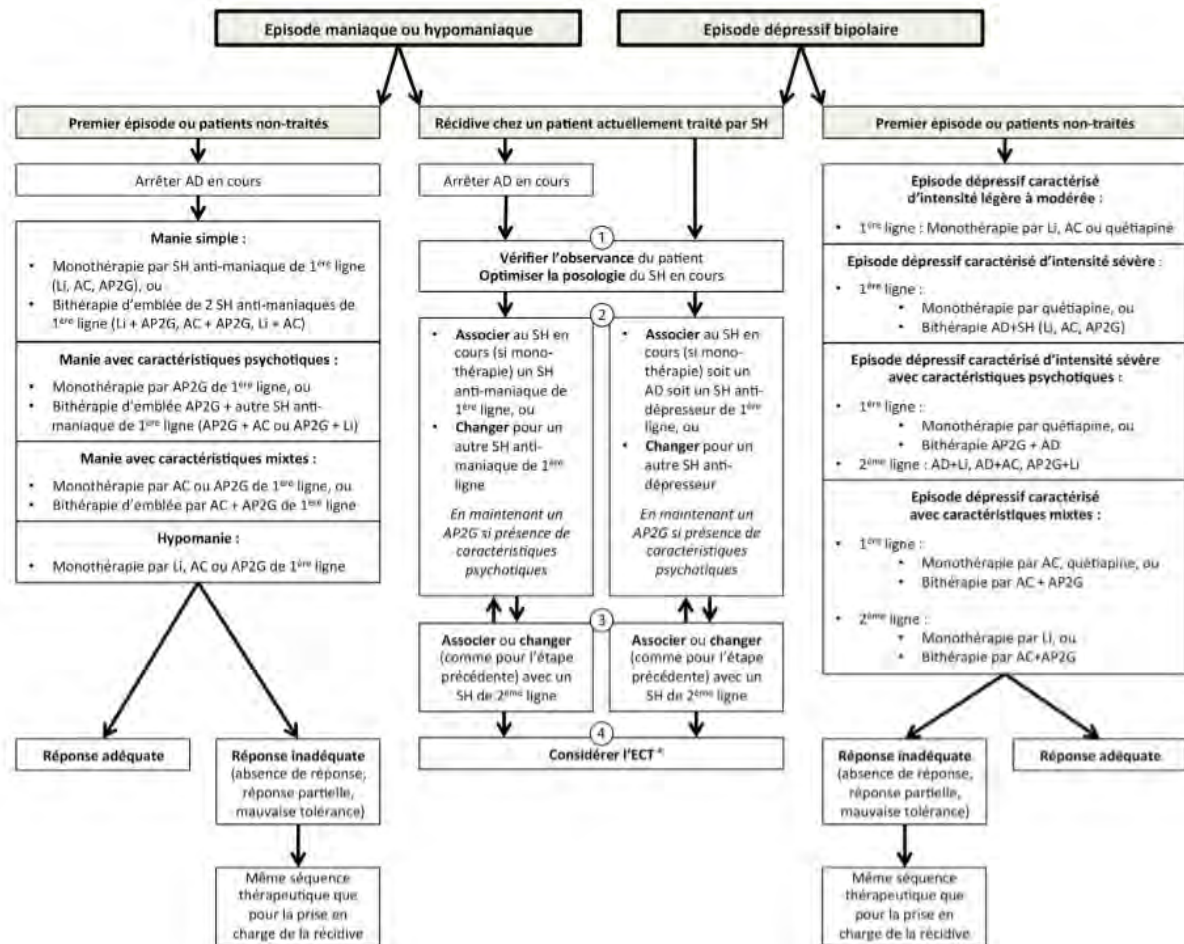
Nous le disions, les groupes d'experts sont nombreux et leurs recommandations quant aux stratégies à adopter sont parfois divergentes et prêtent à controverse. Le tableau ci-dessous (*Tableau 35*) [118] présente les *guidelines* produites par ces différents groupes de travail en 2014 pour les traitements des épisodes aigus :

RPC	NICE National Institute of Clinical Excellence	BAP British Association for Psycho-pharmacology	WFSBP World Federation of Societies of Biological Psychiatry	NHMRC National Health and Medical Research Council	CANMAT Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments	AFPBN Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie	ICG International Consensus Group
Références	NICE, 2006	Goodwin et al., 2009	Grunze et al., 2009, 2010, 2013	Mahli et al., 2009	Yatham et al., 2013	Llorca et al., 2010	Calabrese et al., 2008 ; Frye et al., 2011
Épisode maniaque	Monothérapie Sévère : AP2G, ECT Non sévère : Li, VPA Association	Sévère : AP2G, VPA Non sévère : Li, AC (VPA, CBZ), AP2G	Li, AC (VPA, CBZ), AP2G (ARP, ASN, QTP, OLZ, RSP), HAL	Li, VPA, AP2G (ARP, QTP, OLZ, RSP)	Li, VPA, AP2G (ASP, ARP, QTP, QTP xr, OLZ, RSP)	Li, AC (VPA, VPM), AP2G (ARP, OLZ, RSP)*, HAL, ECT	
Épisode dépressif bipolaire	Monothérapie Sévère : ECT Association Modéré : Li/AC/SGAs + SSRI, AC + QTP + LMT	Sévère : ECT Modéré/léger : QTP, LMT Modéré : Li/ VPA/AP2G + IRS	QTP	Li, LMT, AP2G (OLZ, QTP)	Li, LMT, QTP	LMT, ECT Li/AC/SGAs + IRS	Li, LMT, QTP
Épisode mixte	* Comme un épisode maniaque *		VPA, OLZ, OFC, VPA + OLZ		VPA, AP2G (ARP, OLZ, RSP), Li/VPA + AP2G		

AMI : amisulpride ; AP2G : antipsychotique de seconde génération ; ARP : aripiprazole ; ASE : asenapine ; CBZ : carbamazépine ; CLZ : clozapine ; ECT : électroconvulsivothérapie ; Hal : halopéridol ; IRS : inhibiteur de la recapture de la sérotonine ; Li : lithium ; LMT : lamotrigine ; OLZ : olanzapine ; QTP : quétiapine ; RSP : risperidone ; VPA : valproate ; VPM : valpromide.
* : la quétiapine XR n'était pas encore commercialisée lors de l'élaboration de cette recommandation.

Tableau 35 : Stratégies thérapeutiques de première ligne de recommandations de pratique clinique (RPC) dans la prise en charge d'un épisode maniaque, dépressif bipolaire et mixte. [118]

L'AFPBN [125], dont les recommandations sont déjà visibles dans le *Tableau 35*, présente de façon synthétique – et peut-être plus lisible – les dernières recommandations professionnelles sous forme d'arbre décisionnel (*Figure 26*). [125]



* ECT en première intention si pronostic vital engagé (ex : manie furieuse, mélancolie délirante...) ou si antécédents de réponse.

Si présence de cycles rapides ou si caractéristiques mixtes : antidépresseurs contre-indiqués (même en association à un stabilisateur de l'humeur)

AC : anticonvulsivant ; AD : antidépresseur ; AP2G : antipsychotique de seconde génération ; ECT : électroconvulsivothérapie ; Li : lithium ; SH : stabilisateur de l'humeur.

Figure 26 : Algorithme décisionnel résumant les différentes stratégies thérapeutiques lors d'un épisode thymique. [125]

1b. 1. Dans les phases maniaques, hypomaniaques ou mixtes

Dans 90% des cas, un épisode maniaque inaugural conduira à un trouble bipolaire de type I. Partant de ce constat, on considère que l'instauration d'emblée d'un traitement thymorégulateur est la règle. [113][122][155] L'objectif de la prise en charge médicamenteuse est ici une efficacité rapide afin de diminuer la symptomatologie. [113]

Le consensus se porte en première ligne sur le lithium, le valproate, et les AP2G (sauf la clozapine) [113][118][120], et conseille l'arrêt du traitement par antidépresseur. [113] La monothérapie en première intention est la recommandation de tous les groupes de travail [118], cependant les études les plus récentes portant sur les associations de molécules (lithium – AP2G ou valproate – AP2G) montrent que ces dernières sont plus efficaces que les traitements avec une seule substance. [76][113][118][120] Cette supériorité d'efficacité est

contrebalancée par des effets indésirables plus importants, la majorité des *guidelines* conseille donc de garder ces associations en cas de critère de sévérité (symptômes psychotiques ou mixtes). [113] Les recommandations diffèrent donc entre les groupes de travail en fonction de leur positionnement : privilégier l'efficacité ou privilégier la sécurité. [113]

Seule l'*American Psychiatric Association* propose une troisième alternative au sujet de la bithérapie : que celle-ci soit instaurée d'emblée en cas de traitement de maintenance déjà en place. [113]

Pour les épisodes maniaques mixtes, les recommandations professionnelles trouvent plus difficilement un terrain d'entente [156], et on divise grossièrement les *guidelines* en deux :

- ceux, comme la HAS et le NICE, qui ne font pas de différence entre un épisode maniaque mixte et un épisode maniaque typique [91][113][118][120] ;
- ceux – CANMAT, WSFBP, NHRMC – qui préconisent l'utilisation en première intention de molécules ayant un profil a priori plus efficace dans les épisodes mixtes : valproate, carbamazépine, et certains AP2G. [113][118][120][156] Dans ce contexte, le lithium serait moins efficace [113][118][120], mais cette infériorité est controversée [120] ;
- l'AFPN est le seul groupe de travail à recommander la bithérapie lithium – AP2G en première intention dans la mixité. [118]

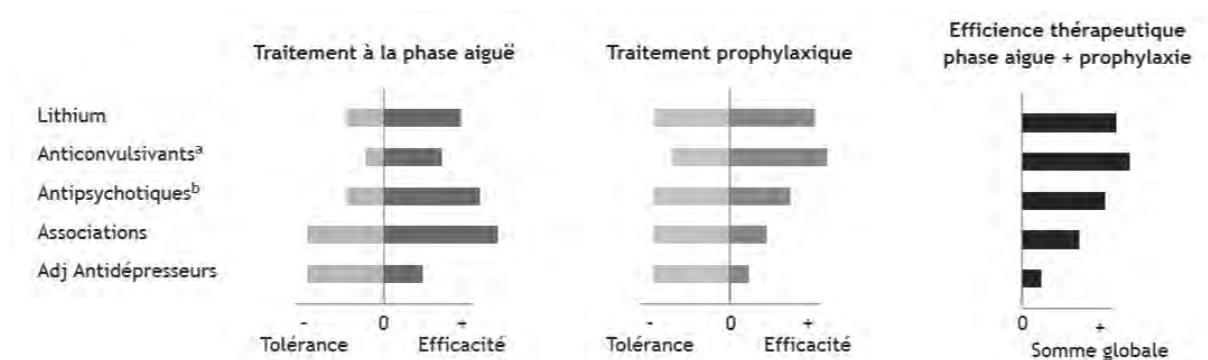
Les dépressions bipolaires mixtes, quant à elles, font pour l'instant l'objet de peu d'études et l'on dispose de peu de données au sujet de leur prise en charge médicamenteuse. Ceci dit, l'utilisation de la quétiapine, seule ou en association au lithium, semble être une alternative thérapeutique intéressante. [156]

1b. 2. Dans la dépression bipolaire

Comme pour la manie mixte, la prise en charge médicamenteuse de l'épisode dépressif majeur bipolaire n'est pas consensuelle. Déjà, la place du lithium est controversée : nous l'avons évoqué dans la partie à son sujet, en fonction des études positives et/ou négatives prises en compte dans l'élaboration des recommandations internationales, son intérêt passe de molécule de première ligne à un rôle de dernier recours (rang D sur une échelle de A à F). [118][120][126] L'une des limites au consensus réside également dans le fait que le diagnostic de dépression bipolaire n'est lui-même pas parfaitement déterminé (les critères de différenciation entre dépression unipolaire et dépression bipolaire ne sont pas univoques), il est donc compliqué de créer des groupes de patients homogènes pour les études. [126] L'autre, plus anecdotique, tient dans le fait que l'étude négative prise en

compte par la WFSBP pour déterminer le rang d'utilité du lithium utilise des lithiémies relativement basses, et sur une durée jugée assez courte (les rechutes à six mois sont nombreuses, il semble donc difficile de conclure à l'efficacité d'une molécule dans ce délai [115]) : la méthodologie employée – et donc les résultats qui en découlent – peut être sujet à critiques. [118]

La connaissance des efficacités curatives ou préventives des différentes classes pharmacologiques (lithium, anticonvulsivants, antipsychotiques) peut orienter le clinicien vers le choix d'une molécule plutôt qu'une autre. Le lithium et les anticonvulsivants semblent avoir un bon profil thérapeutique (*Figure 27*).



a. La lamotrigine apparaît être particulièrement efficace dans la prévention des récives dépressives. Il y a un niveau de preuve plus limité pour le valproate et pour la carbamazépine.

b. Le manque d'efficacité de ces molécules est lié au faible nombre d'études disponibles dans le traitement prophylactique de la dépression bipolaire. Les niveaux de preuve les plus élevés concernent la quetiapine puis l'olanzapine.

Figure 27 : Efficience des classes pharmacothérapeutiques dans le traitement de la dépression bipolaire. [121]

L'utilisation des antidépresseurs dans la dépression bipolaire est controversée. Nous discuterons à la fin de cette partie des débats qui animent la communauté scientifique sur leur place dans la stratégie thérapeutique de la bipolarité.

1b. 3. Dans le traitement prophylactique des récurrences

« Le pronostic de la maladie se trouve moins dans le traitement des phases aiguës que dans la gestion des périodes d'équilibre et la prophylaxie de nouveaux épisodes. » [115]

Le trouble bipolaire est une pathologie cyclique, et l'on a tendance à considérer qu'entre les épisodes, la rémission est totale (on parle couramment d'intervalle « libre »). Ceci, comme nous l'avons présenté dans la partie sur la symptomatologie de la maladie, ne représente pas la réalité : le traitement des phases paroxystiques n'est pas suffisant dans la pathologie bipolaire et l'enjeu se trouve dans la prise en charge au long cours pour améliorer le pronostic de la maladie. [115] La décision de la mise en place d'un traitement prophylactique s'oriente en fonction des « caractéristiques » du sujet, notamment si l'épisode aigu est intense ou s'il existe des antécédents personnels ou familiaux de troubles de l'humeur ou de risque suicidaire. [132]

Par traitement de maintenance ou traitement préventif, on entend de façon intriquée « prévention des rechutes », c'est-à-dire prévention de la réapparition des symptômes au cours d'un épisode thymique non terminé, et « prévention des récives », c'est-à-dire un traitement instauré à distance de l'épisode aigu et ayant pour but d'éviter un nouvel accès paroxystique. [122] En effet, en pratique, les recommandations professionnelles ne font pas la différence entre les deux types de traitements. [122]

En prophylaxie des récurrences thymiques, il est très difficile d'obtenir un consensus (Tableau 36).

Premièrement, les données disponibles sur la durée du traitement sont relativement rares et ne permettent pas de conduire à un accord commun. [120] La durée préconisée par le NICE est d'au moins deux ans après l'instauration du traitement suite à un épisode inaugural. Elle porte cette durée à cinq ans s'il existe des facteurs de sévérité : mixité, symptômes psychotiques, comorbidités addictives, ou environnement délétère (précarité, isolement social). [120] Pour la WFSBP, il n'y a pas de durée limite dans le temps, la poursuite du traitement aussi longtemps que possible est la règle dès lors que le diagnostic de bipolarité a été établi. [120]

Deuxièmement, les questions soulevées concernent la poursuite des associations médicamenteuses qui ont pu être mises en place durant les épisodes aigus. [113] Nous disions en effet que si l'efficacité est meilleure, le profil de tolérance est moins bon que lors d'une monothérapie. Il est donc conseillé de conserver l'association médicamenteuse en fonction du profil du patient (polarité prédominante dans l'évolution de la pathologie, réponses antérieures aux traitements, etc), et de revenir à la monothérapie dès que possible. [113][118]

RPC	NICE National Institute of Clinical Excellence	BAP British Association for Psycho- pharmacology	WFSBP World Federation of Societies of Biological Psychiatry	NHMRC National Health and Medical Research Council	CANMAT Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments	AFPBN Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychophar- macologie	ICG International Consensus Group
Références	NICE, 2006	Goodwin et al., 2009	Grunze et al., 2009, 2010, 2013	Mahli et al., 2009	Yatham et al., 2013	Llorca et al., 2010	Calabrese et al., 2008 ; Frye et al., 2011
Tout type d'épisode	Li VPA OLZ		Li LMT ARP, QTP	VPA ARP, OLZ, QTP	Li, VPA OLZ, QTP, Li/VPA + QTP		
Prévention manie	Li VPA	Li VPA AP2Gs (ARP, QTP, OLZ)	Li ARP, QTP	Li	ARP, RSP à action prolongée	Li VPA/VPM, CBZ, OXC ARP, OLZ, RSP, CLZ	
Prévention dépression	Pas de manie récente : LMT QTP LMT + Li/VPA/ AP2G	LMT QTP	LMT QTP	LMT	LMT	Li, LMT, VPA/VPM OLZ	Li LMT QTP + LMT Li + LMT, Li + QTP

AP2G : antipsychotique de seconde génération ; ARP : aripiprazole ; CBZ : carbamazépine ; CLZ : clozapine ; Li : lithium ; LMT : lamotrigine ; OLZ : olanzapine ; QTP : quetiapine ; RSP : risperidone ; VPA : valproate ; VPM : valpromide.

Tableau 36 : Stratégies thérapeutiques de première ligne de recommandations de pratique clinique (RPC) dans le traitement préventif du trouble bipolaire. [118]

Comme nous l'avons vu, le lithium occupe une place majeure dans le traitement préventif des récurrences, avec un bémol concernant le versant dépressif qui serait moins bien maîtrisé que les récurrences maniaques. [74][118][119][127] Ces avis au sujet du lithium sont en adéquation avec la méta-analyse de Geddes *et al* [157] : dans celle-ci, comparé au

placebo, le risque relatif (RR) était statistiquement favorable pour le lithium dans la prévention des rechutes en général (« tout type d'épisode » : Li > Pbo ; RR 0.65 ; 0.5-0.84), favorable également dans le cas des rechutes maniaques (Li > Pbo ; RR 0.62 ; 0.40-0.95). A l'inverse, dans la prévention des récurrences dépressives, le risque relatif du lithium était défavorable (Li ≥ Pbo ; RR 0.72 ; 0.49-1.07).

Le propos se doit d'être nuancé quant à la place du lithium dans la dépression bipolaire : en effet, au vu de son efficacité au long cours dans la prévention du risque suicidaire, il doit rester dans les premières lignes de traitement chez les bipolaires dépressifs sévères présentant des facteurs de risque élevés de suicide. [131]

2. En pratique : bien loin des recommandations théoriques

2a. La polythérapie : « l'obligation »

« En pratique, la monothérapie dans le trouble bipolaire est le plus souvent inappropriée ou insuffisante. » [124]

« La combinaison de thymorégulateurs est la norme dans le traitement du trouble bipolaire. » [76]

En pratique, la première chose à faire est de discuter avec le patient des modalités du traitement, dans l'idée que plus il sera informé, plus l'alliance thérapeutique sera bonne. [119] Il faudra tout d'abord évoquer la durée du traitement, qui devra être poursuivi au moins deux ans, le temps d'observer les bénéfices – ou non – de la prise en charge médicamenteuse et de conclure à son efficacité. [119][129] Une fois passé ce délai, si le nombre de phases thymiques aiguës n'a pas changé, ou si l'on retrouve trop d'effets indésirables, le praticien et son patient pourront envisager de changer de molécule. Par ailleurs, si les recommandations internationales ne s'accordent pas sur la durée du traitement, en pratique, on considère qu'on peut maintenir la pharmacothérapie le plus longtemps possible. [119]

Ensuite, même si la monothérapie est la stratégie à adopter en première intention dans les recommandations internationales, dans la pratique quotidienne, celle-ci est assez rare, et il est difficile de maintenir un patient avec une seule molécule. [76][113][132][146] Ainsi, seul un patient sur six est traité selon les *guidelines* internationales, et seuls 10% des sujets en phase maniaque bénéficient d'une monothérapie. [113][122] Cette dernière est souvent insuffisante pour contrôler rapidement l'humeur du patient lors des épisodes aigus, expliquant le recours aux combinaisons thérapeutiques. [113][132]

La monothérapie trouve néanmoins son intérêt dans certains cas : déjà, dans les cas d'hypomanie, elle peut suffire à réduire considérablement la symptomatologie. Ensuite, pour tous les patients sans antécédents consultant pour un épisode dépressif (pour rappel, peu

de patients consultent pour la phase maniaque puisque l'humeur est exaltée), se tourner vers un thymorégulateur (conventionnel ou antipsychotique de seconde génération) sera toujours moins délétère que de prescrire un antidépresseur. La détermination des critères d'unipolarité ou de bipolarité permettra ensuite d'orienter le traitement. [76]

Malheureusement la majorité des patients bipolaires sont « compliqués » (cycles rapides, comorbidités, résistances au traitement, symptômes résiduels, etc) et ne sont pas suffisamment maintenus par la monothérapie : la majorité des patients bénéficie donc d'un traitement associant différentes molécules. [76]

Les études confirmant l'efficacité des associations médicamenteuses sont de plus en plus nombreuses : elles concernent essentiellement les associations thymorégulateur conventionnel (lithium ou valproate) avec antipsychotique atypique. [74][76][113][114][120][122][147][158] Les autres associations, comme celles de la lamotrigine avec la carbamazépine ou la quétiapine, sont empiriques et manquent encore de preuves pour être validées. [76] L'efficacité est supérieure par rapport à la monothérapie et par rapport au placebo, que ce soit dans le traitement des phases maniaques [147][158], ou dans la prévention des récurrences maniaques et dépressives. [74][114]

La synergie d'action des molécules de classes pharmacologiques différentes sur l'hyperactivité glutamatergique peut expliquer l'efficacité supérieure des associations médicamenteuses comparé à la monothérapie. [76]

En fait, à l'heure actuelle, le paradigme est en pleine évolution : d'une monothérapie à forte dose (pour obtenir l'efficacité la plus forte possible, mais qui entraîne aussi beaucoup d'effets indésirables et ne permet pas toujours une rémission complète), on passe désormais à une préférence pour les « cocktails » de molécules, qui permettent de diminuer les doses – et donc les effets indésirables de chaque molécule – tout en conservant la synergie d'action et une meilleure efficacité (comparé à la molécule seule). [76]

En pratique, les niveaux de preuves conduisant à « graduer » les stratégies selon différentes lignes thérapeutiques (première, deuxième intention) passent, en quelque sorte, au second plan. Ainsi, le choix de la monothérapie ou de l'association médicamenteuse se fait plus sur le profil pathologique propre à chaque patient et sur sa réponse au traitement, que sur les *guidelines*, qui restent des approches généralistes.

Bien évidemment, les interactions médicamenteuses possibles entre les différentes molécules (que nous avons brièvement vues dans les parties pharmacologiques), que ce soit en terme de métabolisme croisé ou d'addition d'effets indésirables, ne devront pas être négligées et devront guider le praticien dans son choix thérapeutique. [76]

2b. Antidépresseurs : des consensus et des controverses

« D'efficaces et potentiellement délétères, ils [les antidépresseurs] seraient devenus moins efficaces et moins risqués... » [90]

Les antidépresseurs sont au centre d'un débat quant à leur utilisation dans le trouble bipolaire. [74][90][121] A l'inverse de leur utilisation dans la dépression unipolaire, où les données sont nombreuses, on dispose de peu d'informations dans la dépression bipolaire : leur usage dans cette indication est fait hors-AMM [90][91][121], exception faite à la fluoxétine, validée aux États-Unis en association à l'olanzapine. [74][90][125] Pourtant, ils représentent la première classe de psychotropes prescrits chez les sujets bipolaires, puisqu'on estime qu'environ la moitié de ces patients bénéficie d'un traitement par antidépresseur. [90] Néanmoins, depuis plusieurs années, leur taux de prescription diminue [126] car on pense que cette classe thérapeutique, utilisée en monothérapie dans la bipolarité, est inefficace, ou est cause d'apparition de virage maniaque (observé dans environ un tiers des cas [74]), de cycles rapides, de mixité voire même d'augmentation du risque de suicide. [76][90][91] D'autres vont même jusqu'à considérer que la bipolarité est une complication du traitement par antidépresseur – l'antidépresseur serait la « cause » du trouble ! – et se déclenche chez des sujets qui n'étaient pas bipolaires, mais cette théorie paraît discutable : le traitement serait plutôt un facteur déclenchant de la pathologie sous-jacente qui ne s'est pas encore déclarée. Néanmoins, des études explorent cette piste. [76]

Différentes études ont essayé d'analyser l'efficacité des antidépresseurs dans le traitement de la dépression bipolaire, et, si certaines méta-analyses concluent à leur efficacité, nombre d'entre elles ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative d'efficacité entre les molécules actives et le placebo. [90]

Le risque de virage maniaque est avéré pour les antidépresseurs tricycliques et bi-aminergiques (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline : IRSNa), et semble moins significatif dans le cas des ISRS. [74][76][91][125] De fait, on contre-indique l'utilisation des antidépresseurs en monothérapie en cas de mixité ou d'épisode maniaque ou hypomaniaque. [76][113][118][122][124][125][156] Ceci dit, les résultats de différentes méta-analyses divergent quant à l'imputabilité des antidépresseurs dans les virages maniaques, certaines ne retrouvant pas de risque de virage thymique significativement augmenté avec cette classe pharmacologique. [90][159]

Le fait de devoir éviter les antidépresseurs dans le traitement de la bipolarité a conduit les groupes de travail à recommander l'utilisation en première intention d'un stabilisateur de l'humeur : thymorégulateurs conventionnels (lithium ou anticonvulsivant) ou, en second lieu, antipsychotique de seconde génération, en monothérapie ou associés entre eux. [76][118][125][126] La question qui se pose, et qui fait actuellement débat, est la suivante : si la réponse à cette stratégie est insuffisante, peut-on adjoindre un antidépresseur ? [76] Certains groupes d'experts, comme la CANMAT, préconisent l'arrêt

total des antidépresseurs [76][126], d'autres proposent leur utilisation en traitement adjuvant d'une couverture thymique, en choisissant en premier lieu un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ou un inhibiteur de la recapture bi-aminergique, et en évitant l'utilisation des antidépresseurs tricycliques. [74][76][91][118][121][125] Le traitement thymorégulateur permet d'éviter de précipiter un virage maniaque [74], et permet également une meilleure efficacité du traitement. [114][147]

Cette controverse autour de l'utilisation des antidépresseurs repose sur plusieurs arguments. Tout d'abord, comme pour les autres classes thérapeutiques utilisées dans le trouble bipolaire, on retrouve le manque de données valables, la limite du seuil thymique à franchir pour parler de « virage » n'est pas bien définie, les traitements possibles sont multiples, les critères d'inclusion sont difficiles à remplir – notamment dans le cas de la dépression bipolaire – et les paramètres interindividuels sont souvent nombreux et variables. [159] Ainsi, seule la fluoxétine, en association à l'olanzapine, dispose d'assez de preuves pour avoir une indication dans le trouble bipolaire, et son efficacité ne permet pas de généraliser à l'ensemble des antidépresseurs, pour lesquels il faudra attendre des résultats complémentaires. [74][90][114][118][121][159]

Ensuite, les points de vue divergent quant au lien de causalité entre antidépresseur et augmentation du risque de virage maniaque, d'apparition de cycles rapides ou de suicidalité. Les virages maniaques sont fréquents chez les patients bipolaires. [90][159] Une étude a montré que le taux de virage maniaque était réduit chez les patients sous quétiapine (3.1%) comparé à la paroxétine (10.7%) et au placebo (8.9%) [114], tandis qu'une méta-analyse ne trouve pas de différence d'induction de virage maniaque entre antidépresseur et placebo. [90] En association à un thymorégulateur, le taux de virage maniaque est aussi sensiblement identique avec celui du placebo (6.4 et 6.7% respectivement). [90][114] Ces données sont intéressantes, car un placebo n'est pas censé induire de virage maniaque. Ceci, additionné à la fréquence des virages de l'humeur spontanés, pousse à réfléchir sur l'imputabilité des antidépresseurs dans les virages maniaques : sans les disculper totalement – le lien de causalité existe malgré tout – cela nuance leur impact délétère dans la bipolarité. [90]

Les mêmes précautions doivent être prises pour l'apparition de cycles rapides ou de suicidalité et son lien avec le traitement antidépresseur. [90] En effet, on sait que les cycles rapides sont, dans l'évolution de leur maladie, majoritairement dépressifs : l'adjonction d'un antidépresseur est donc plus fréquente, mais un patient bipolaire dépressif est aussi plus à risque de développer des cycles rapides... cette évolution est donc potentiellement liée aux antidépresseurs mais correspond aussi à l'évolution spontanée de la maladie. Le même raisonnement peut être suivi pour le risque suicidaire, qui augmente simultanément la probabilité d'avoir un antidépresseur et celle d'un passage à l'acte suicidaire. [90] En fait, les antidépresseurs font apparaître des symptômes mixtes (dysphorie, irritabilité, agitation), et

ce sont ceux-ci qui augmentent le risque de tentative de suicide. [90]

En conclusion, les études ne s'accordent ni sur l'efficacité, ni sur les effets négatifs des antidépresseurs dans le traitement des troubles bipolaires. La prudence est donc de mise et l'on part du postulat qu'un antidépresseur, chez un patient à l'humeur instable, aggravera cette instabilité. [90]

Au-delà de ce principe de précaution, l'usage des antidépresseurs doit se faire au cas par cas pour chaque patient, en intégrant l'expérience clinique aux dernières données scientifiques disponibles. [76] Dans tous les cas, la monothérapie antidépressive ne semble pas indiquée, et la couverture thymorégulatrice pour limiter le risque de virage maniaque fait consensus. [74][76][90][91][114][118][147][159]

Des études sont en cours afin de définir s'il existe des facteurs de risque prédisposant (génétiques notamment) aux virages thymiques pharmaco-induits. [90] Certains, comme la mixité ou la dysphorie au cours de l'épisode ou par le passé, la présence de cycles rapides ou encore le début précoce de la maladie, sont des facteurs déjà connus qui doivent alerter le praticien et le faire renoncer à l'utilisation des antidépresseurs, ou, à défaut, à prendre de grandes précautions de surveillance. [90][159] Ces recherches conduiront à terme à définir si un antidépresseur peut être utilisé ou non chez un patient donné, en fonction de son profil symptomatologique, de ses antécédents familiaux ou personnels et peut-être un jour de son profil génétique. [90]

Recommandations internationales

- Nombreuses, avec consensus et divergences ;
- Représentent la prise en charge sous son angle « général », pas de place pour l'aspect individuel (profil de tolérance du patient) ;
- Consensus théorique :
 - En première ligne : lithium, valproate, AP2G, en monothérapie
 - Arrêt des antidépresseurs !!!
- En pratique : bithérapie d'emblée, utilisation fréquente des antidépresseurs ;
- **Nécessité d'associer les connaissances empiriques (paramètres propres au patient) aux *guidelines* pour obtenir une prise en charge optimale !**

2c. Vers une prise en charge individualisée

« Finalement, ce sont l'efficacité et le profil de tolérance qui permettront de guider les prescriptions » [113]

Nous avons vu tout au long de ce travail que c'est l'hétérogénéité qui est le maître mot dans le trouble bipolaire : hétérogénéité des tableaux cliniques, hétérogénéité des molécules et des profils de tolérance, hétérogénéité des recommandations internationales. Celles-ci, rappelons-le, se basent essentiellement sur le trouble bipolaire de type I typique et non-compliqué de comorbidités ou de critères de sévérité. [160]

L'enjeu pour la médecine de demain est d'arriver à une prise en charge la plus personnalisée possible [122][160], en se basant sur le profil pathologique du patient (symptomatologie, évolution de la maladie, comorbidités somatiques et psychiatriques, biomarqueurs, rôle de l'environnement...) et sur son profil de tolérance aux traitements. [125] [160][161] La mauvaise observance pourra faire s'orienter le médecin vers des molécules à libération prolongée. [125] Les recommandations professionnelles ne sont donc que partiellement utiles, puisqu'elles ne peuvent pas tenir compte de l'individualité : elles doivent être complétées par l'expérience clinique du praticien. [122][160]

La prise en compte des profils d'effets indésirables des molécules semble primordiale quand on sait que la majorité des patients bipolaires en a déjà souffert au cours d'un traitement (84% selon l'étude ECHO (n = 300) menée en France en 2011 [161]). Ainsi, la balance bénéfice-risque du médicament devra être mise en regard du profil de tolérance du sujet bipolaire (sédation, prise de poids...) pour permettre au praticien de choisir le traitement pharmacologique qui lui semble le plus adapté. [125] Par ailleurs, les patients sont demandeurs d'explications plus poussées sur les effets indésirables liés à leurs traitements, et souhaitent bénéficier d'une pharmacothérapie tenant compte de ces problèmes. [161]

L'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie propose, dans sa mise à jour de 2014, des représentations schématiques du rapport bénéfice-risque des différentes molécules disponibles sur le marché français (*Figure 29*). [125] La méthode utilisée pour arriver à ces résultats est présentée en annexe 3. Gardons ici à l'esprit que plus la molécule présente un score proche de 4, plus son index thérapeutique est bon (autrement dit, une molécule avec un bon effet thérapeutique, sans effet indésirable) ; à l'inverse une molécule avec un résultat proche de 0 sera contre-indiquée (balance bénéfice-risque négative : les effets indésirables dépassent l'effet thérapeutique). [125]

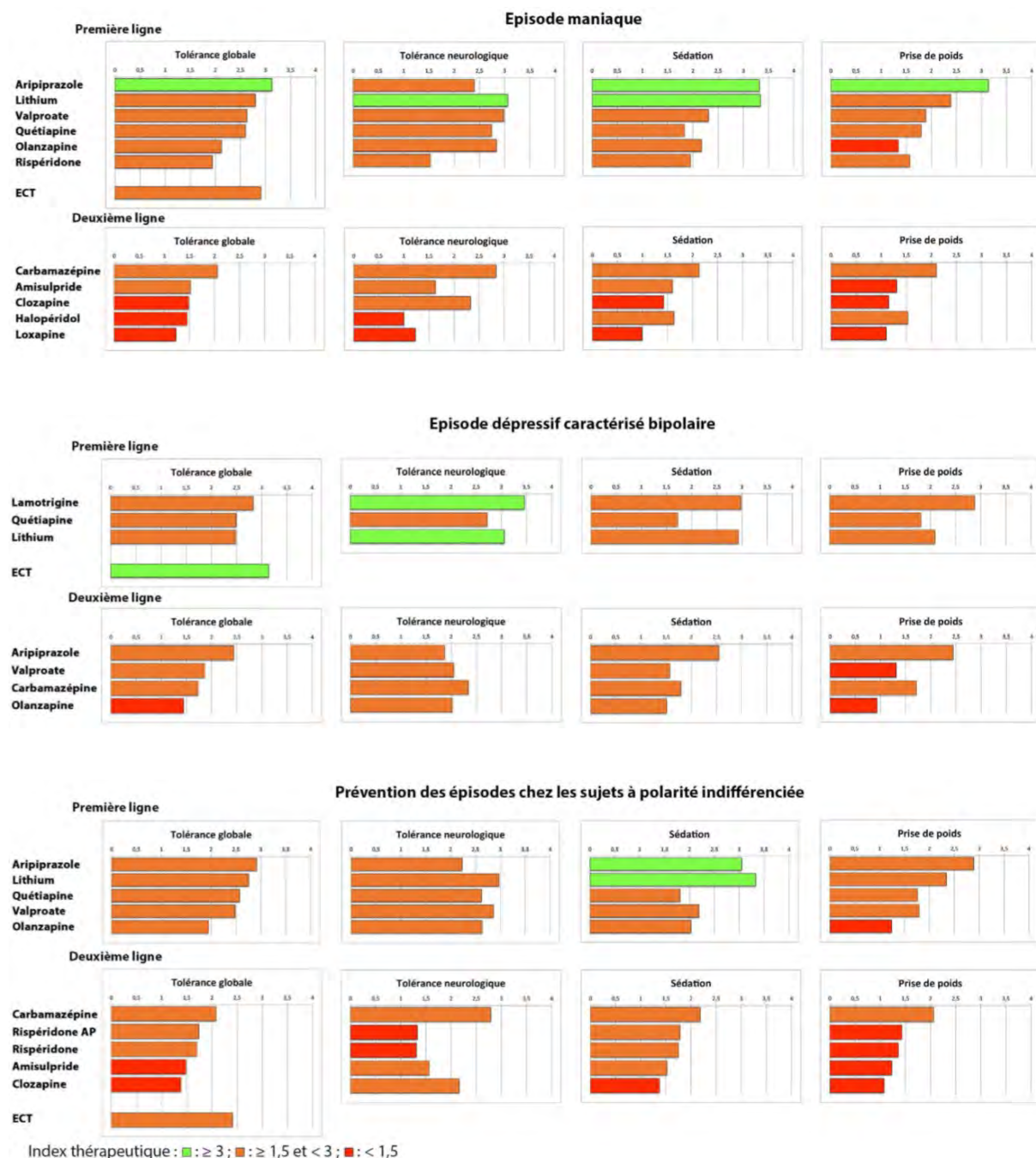


Figure 28 : Gradation des molécules en fonction de leur index thérapeutique. [125]

La personnalisation de la prise en charge, en plus du traitement médicamenteux individualisé selon les profils cliniques et de tolérance, a pour but de faire adhérer le patient à des démarches préventives visant à améliorer sa qualité de vie, mais également à améliorer le pronostic de la maladie. [160]

Personnalisation de la prise en charge médicamenteuse

→ adaptation au patient et à son profil de tolérance, donc amélioration potentielle de l'observance ;

- nécessité de connaître les caractéristiques propres à chaque molécule ;
- enjeux de la médecine de demain.

II. Prise en charge non-médicamenteuse

« Elle [la psychoéducation] 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. » [162]

L'enjeu, dans le traitement des troubles bipolaires, est double : d'abord, prendre en charge l'épisode aigu, et, une fois l'humeur stabilisée, maintenir cette normothymie le plus longtemps possible. [163] Les symptômes résiduels sont sources de handicap social et de fluctuations de l'humeur, il est donc primordial de s'atteler à les prévenir ou les résoudre. [163] La prise en charge médicamenteuse ne représente qu'une partie des soins nécessaires. En effet, malgré ces traitements, on sait qu'à deux ans, 60% des patients font une récurrence, et que ce taux monte à 75% à cinq ans. [162][164][165] De plus, même si les thymorégulateurs permettent la diminution du nombre de récurrences, beaucoup de patients (environ un tiers) conservent des symptômes résiduels durant les phases euthymiques. [162] [165] Des approches complémentaires, qui ne peuvent en aucun cas se substituer à la pharmacologie, doivent être ajoutées pour maintenir l'euthymie durant les phases intercritiques. [163][166] Elles permettront de renforcer l'alliance thérapeutique entre le praticien et son patient, mais aussi d'appréhender les facteurs de rechute (comorbidité anxieuse, addiction, symptômes résiduels), et enfin d'améliorer la compréhension du trouble par le patient bipolaire. Le but final est d'arriver à l'autonomie du sujet, tant en terme de surveillance des facteurs de risque que de prise du traitement. [163][165]

Nous avons évoqué le déterminisme génétique, psychologique et environnemental dans les troubles bipolaires. Chez des sujets ayant déjà un terrain génétique et psychologique à risque, les événements de vie stressants (deuil, surmenage, perturbation des rythmes sociaux et du nyctémère), associés éventuellement à des traumatismes dans l'enfance (carence affective, divorce, agressions sexuelles) peuvent devenir des événements déclencheurs d'un épisode inaugural, ou d'une rechute ou récurrence si le trouble est déjà déclaré. [162][167] En terme biologique, nous avons précédemment montré qu'il existait un dérèglement des rythmes circadiens internes chez les sujets bipolaires (cycles veille – sommeil, sécrétion de mélatonine et de cortisol notamment), y compris durant les phases intercritiques. [163] Cette désynchronisation est favorisée par différents facteurs externes, notamment la luminosité (lumière – obscurité) [135][163][165] et les repères temporels :

repas, temps de travail, activités. [163]

Ces différents facteurs ne sont pas « traités » par les thymorégulateurs : des mesures supplémentaires sont donc nécessaires pour agir en amont et prévenir l'apparition de nouveaux épisodes. [155][162] Qui plus est, la prise en charge globale doit permettre d'améliorer l'observance, qui, rappelons-le, est relativement mauvaise dans la population bipolaire (manque d'*insight* : seuls 56% des patients en phase d'euthymie se sentent bipolaires [161][168]) et n'aide pas à diminuer les variations de l'humeur. [162]

De fait, la psychothérapie et le suivi du patient représentent une part aussi importante dans la prise en charge du trouble bipolaire que le traitement pharmacologique. Ces mesures se développent à plus ou moins long terme dans la prise en charge du patient et les possibilités sont nombreuses : psychoéducation, thérapie cognitivo-comportementale (TCC), thérapie interpersonnelle et d'aménagement des rythmes sociaux (TIPARS), thérapies fondées sur la pleine conscience, interventions familiales (pour accompagner les familles et les aider face à la gestion d'un proche malade)... Toutes sont désormais standardisées et ont obtenu des résultats favorables concernant leur efficacité : réduction du nombre de rechutes et de récidives, réduction de la durée d'hospitalisation, mais aussi amélioration de l'alliance thérapeutique, de l'observance, de la qualité de vie et de l'équilibre familial. Elles se retrouvent ainsi, avec les molécules actives, dans les premières lignes de traitement selon les recommandations internationales. [162][163][165][166]

Elles sont centrées sur les mêmes objectifs : l'observance, qui passe par une meilleure acceptation du trouble, le respect du nycthémère, et la psychoéducation pour favoriser une réinsertion optimale du sujet. [155][162] Elles permettent également au patient et au thérapeute de mettre en exergue les prodromes annonçant une récidive et de trouver des parades afin de les contrôler. [162]

L'éducation thérapeutique a pour but de rendre le patient autonome vis à vis de son traitement. Ceci passe par des activités centrées autour de l'information, l'apprentissage des différents aspects de la maladie et des médicaments prescrits (posologie, indication, effets indésirables), les comportements à adopter – rythmes circadiens réguliers – ou à proscrire (tabagisme, abus de substances...), etc. Le sujet malade et ses proches sont concernés, l'objectif étant également de favoriser l'observance et de créer l'environnement le plus sain possible. [155][162] En 2009, la loi HPST (Hôpital, Patients, Santé, Territoires) a permis d'inclure l'éducation thérapeutique au Code de Santé Publique et de favoriser l'implication des professionnels de santé dans ces démarches. [162]

La psychoéducation englobe l'éducation thérapeutique et dépasse son champ d'action : en plus de s'intéresser à la gestion de la vie avec la maladie, elle vise à réduire les causes de la maladie, ses facteurs déclenchants extérieurs, et, par voie de fait, les

conséquences néfastes qui en découlent. [155][162][163] Le repérage des prodromes, que ce soit en terme de durée (apparition par effet on/off ou sur plusieurs semaines) ou d'aspect (insomnie, pleurs...), par le thérapeute, le patient et son entourage a une importance majeure dans le processus. Le praticien a la charge de rapprocher les séances de suivi dans les situations de changements thymiques afin de limiter le risque de basculement vers un épisode aigu. [115] Les familles peuvent être incluses dans les séances, favorisant l'alliance thérapeutique et la transition vers un environnement familial le plus sain possible. [163][165][166]

Les TCC permettent de développer avec le patient et son entourage des stratégies de résolution des problèmes quotidiens, de gestion du stress (relaxation) ou encore d'améliorer les compétences de communication. [155][163][166] La TIPARS, fondée sur l'hypothèse qu'un rythme de vie irrégulier favorise l'instabilité thymique (et ce d'autant plus qu'il se surajoute aux troubles circadiens endogènes déjà présents), vise à recadrer l'organisation du quotidien et le nycthémère afin de limiter au maximum les modifications temporelles susceptibles d'être délétères sur l'évolution de la maladie. [155][160][162][163]

Des exemples de recommandations pour l'accompagnement optimal du patient – qui passe par des entretiens réguliers entre thérapeute et patient, voire également avec la famille – sont présentés dans le *Tableau 37* :

Événements de vie	Effets sur la maladie	Recommandations de prise en charge
Abus de substance (alcool, cannabis, autres substances psychoactives)	- détériore le pronostic - interagit négativement avec les traitements pharmacologiques - diminue la compliance	- informer le patient - favoriser l'arrêt de consommation de ces substances et accompagner le patient dans cette démarche
Effets indésirables du traitement pharmacologique	- raison majeure de non compliance	- informer le patient sur l'apparition probable d'effets indésirables (les plus fréquents) - prise en charge de ces effets (par exemple en cas de prise pondérale : régime hygiéno-diététique et activité physique adaptée [119]) -Si prise en charge impossible : switch pharmacologique
Rythmes circadiens	- Influence sur les variations thymiques, avec possible décompensation vers un épisode aigu.	- informer le patient sur le besoin de respecter les rythmes circadiens. - Rappeler que par «rythmes biologiques », on entend aussi un travail trop intensif, trop longtemps ; les voyages de nuit ou les changements de fuseau horaire. - Reprendre l'histoire de la maladie pour évaluer les rythmes de vie (activités sociales et sommeil) et mettre en exergue ceux ayant un impact pertinent sur

		l'évolution de la maladie [169]
Environnement social	- désocialisation, exclusion, stigmatisation : facteurs de stress potentiellement déclenchants	- Mobilisation des ressources disponibles pour éviter ces facteurs de risque : logement, revenus, activités quotidiennes, mesures de protection - Etre vigilant concernant la sphère sexuelle (troubles de la libido, contraception, prévention des IST), fournir les informations nécessaires au patient.

IST : infections sexuellement transmissibles

Tableau 37 : Exemples de recommandations de la HAS sur la psychothérapie [91][119][155][169]

Un autre intérêt de la psychothérapie est qu'elle inclut l'entourage du patient dans le processus de soins. [163][164][165][166][167] Une de ces mesures se nomme FFT : *Family Focused Therapy*, et se concentre sur la thérapie familiale et de couple. [163][167] Le rôle de la famille – ou des proches – peut être schématiquement abordé sous deux angles différents [167] :

- Du point de vue du traitement du malade, l'apprentissage par l'entourage des concepts principaux concernant la pathologie est nécessaire. En effet, les émotions sont souvent négatives et les critiques nombreuses à l'encontre du patient, dont le comportement est perçu comme « volontaire » et non comme un symptôme de la maladie. Apprendre à faire la distinction entre comportement pathologique et attitude propre à la personne est fondamental pour diminuer le stress familial, facteur potentiel de rechute. [163][164]
- Du point de vue de la prise en charge de l'entourage, le trouble bipolaire est un poids pour les proches des patients. [165][167] Ainsi, rappelons qu'environ 50% des patients bipolaires sont inactifs (pourtant, 60% d'entre eux sont jugés aptes à travailler!) et que seuls 16% ont un emploi à plein temps. Ceci explique en partie que plus de la moitié des patients (55%) rapporte des difficultés financières importantes. Rappelons également qu'on observe 50% de divorces dans cette population. [165] Ce fardeau s'alourdit généralement avec l'évolution de la maladie, et reste compliqué à gérer même en période intercritique du fait de la présence de symptômes résiduels. [164] Ainsi, 40% des proches de patients bipolaires présenteraient des symptômes anxieux ou auraient un trouble dépressif (46%) et se plaindraient des difficultés sociales et familiales engendrées par la maladie. [164][167] Il faut néanmoins rappeler la vulnérabilité génétique souvent partagée avec les parents de premier degré, expliquant aussi la plus forte prévalence de troubles psychiques dans cette population (incidence de troubles psychiatriques : 69%). Quant aux conjoints de sujets bipolaires, les études ont montré que l'incidence de pathologie psychiatrique s'élevait à 80%. Ce chiffre peut paraître surprenant au premier abord, mais s'explique

par l'*assortative mating* (autrement dit « appariement par ressemblance » ou « qui se ressemble s'assemble ») : les études rapportent une concordance entre époux, tant en terme d'antécédents psychiatriques familiaux que personnels. [164]

Des études évaluant le vécu des patients et de leur entourage [161][168] ont permis de déterminer les attentes de ces personnes. Parmi les plus importantes, on peut citer le besoin d'un dialogue plus développé avec les professionnels de santé et d'avoir un meilleur accompagnement avec des conseils plus personnalisés. Retrouver un fonctionnement psychosocial normal et se sentir moins stigmatisé – les idées reçues sur le trouble bipolaire sont nombreuses dans la société – sont également des points clés dans les attentes des sujets bipolaires et de leurs proches.

Enfin, ce résumé sur les stratégies thérapeutiques non-médicamenteuses ne serait pas complet sans évoquer les nouvelles techniques physiques mises à la disposition des thérapeutes. L'électroconvulsivothérapie (ECT, aussi appelée sismothérapie) est l'une des plus anciennes techniques physiques utilisées en psychiatrie, qui souffre d'ailleurs encore d'une image collective péjorative. [165][170] C'est une méthode invasive, qui nécessite de placer le patient sous anesthésie générale. En effet, elle se base sur la stimulation de la réponse cérébrale via une crise convulsive généralisée sous contrôle médicamenteux. [170] La décision de l'utilisation de cette méthode doit prendre en compte les effets indésirables post-ECT, notamment confusionnels, et les risques liés à l'anesthésie. Ceci dit, cette technique est désormais bien documentée et encadrée, et présente donc une bonne balance bénéfice-risque : efficace, sécurisée et bien tolérée par les patients. [165] L'ECT est une stratégie de dernière ligne : elle est indiquée en cas de forme sévère de trouble bipolaire (risque suicidaire élevé, mélancolie délirante) ou de récurrences résistantes aux autres approches – médicamenteuses ou non. [158][165][170]

De manière plus récente, il a été développé des techniques de stimulation cérébrale (rTMS : stimulation magnétique transcrânienne répétitive ; SCP : stimulation cérébrale profonde). Elles passent par la dépolarisation des neurones d'une zone spécifique du cerveau, via une bobine posée sur le crâne (en général le cortex préfrontal dorsolatéral, qui fait lien avec le système limbique, centre des émotions) qui déclenche un champ électromagnétique. Le but est donc d'être plus précis qu'avec la sismothérapie, et de ne pas avoir besoin de déclencher une crise convulsive généralisée. [165][170] A l'état actuel des recherches, ces méthodes sont non-invasives, ne nécessitent pas d'anesthésie et n'ont que peu d'effets secondaires (notamment, le risque épileptogène semble bas), mais les études sont encore à un stade expérimental et leurs résultats, bien que prometteurs, doivent être approfondis dans les années à venir avant d'envisager une utilisation à large échelle. [165][170]

Enfin, nous avons évoqué l'impact de la luminosité sur les rythmes circadiens et, par cascade, sur les variations thymiques. La chronothérapie rassemble des techniques physiques aux résultats encourageants, mais nécessite elle aussi des études plus larges afin de conclure à l'efficacité et la sécurité. [170] La synchronisation de l'horloge biologique interne peut être faite par une administration contrôlée de la lumière : *luminothérapie* ou *luxthérapie* matinale pour les patients en phase dépressive, au contraire, *darktherapy* ou *thérapie par l'obscurité* en cas d'état maniaque. La privation totale ou partielle de sommeil est aussi une approche physique en cours d'étude. [169][170]

Le traitement médicamenteux représente un versant fondamental de la prise en charge du patient bipolaire. Il permet de gérer les phases aiguës de la maladie afin de revenir à un état thymique normal, et diminue le risque de récurrences à long terme. Cependant, le trouble bipolaire est une pathologie multifactorielle, sensible notamment à des facteurs extérieurs, que la pharmacologie ne peut pas contrôler. La mise en place de stratégies non-médicamenteuses, centrées sur le suivi du patient et de son entourage et sur son apprentissage de techniques préventives est tout aussi importante que l'arsenal pharmacothérapeutique. Si certaines méthodes ont fait leurs preuves (psychoéducation, ECT), d'autres sont plus innovantes et méritent d'être explorées plus avant.

Psychothérapie

- prise en charge globale du patient, suivi régulier ;
- buts multiples : connaître les effets indésirables et le profil du patient : permet d'améliorer l'alliance thérapeutique ; reconnaître les prodromes pour éviter les rechutes et récurrences ; favoriser les rythmes sociaux adaptés (respect des rythmes circadiens) [91][155][169] ;
- pharmacologie indispensable, mais insuffisante seule. Nécessité de la prise en charge de l'entourage du fait des facteurs de risque environnementaux.

Méthodes physiques

- ECT désormais bien documentée et avec une bonne balance bénéfice-risque malgré son caractère invasif ;
- rTMS, SCP, chronothérapie : méthodes plus récentes, très prometteuses, mais nécessitant des études complémentaires.

PARTIE IV : OUVERTURES ET CONCLUSION

Ce travail a pour but de faire un état des lieux synthétique des connaissances dans le

champ des troubles bipolaires. Bien que cette entité nosographique ne soit définie que depuis quelques décennies, les nombreuses recherches ont permis de faire avancer la compréhension du trouble, que ce soit en terme de diagnostic, de physiopathologie, d'étiologies, de dépistage et de traitements.

Néanmoins, un grand nombre d'interrogations demeure, et certaines approches innovantes ont besoin d'études complémentaires pour être consolidées, atteindre un niveau de preuve suffisant et pouvoir être utilisées en pratique.

Le diagnostic des troubles bipolaires est particulièrement ardu. Au-delà du trouble bipolaire de type I, typique et reconnaissable grâce à sa symptomatologie maniaque franche, c'est un réel spectre bipolaire qui s'offre aux cliniciens, qui doivent faire face à une grande hétérogénéité clinique compliquant la détermination exacte du trouble. Ce diagnostic est aussi complexe du fait des limites floues avec les autres entités nosographiques : schizophrénie et trouble unipolaire (dépression récurrente) principalement, mais aussi personnalités pathologiques ou TDAH. Le tempérament du sujet vient également se surajouter dans les paramètres à prendre en compte. De plus, il est rare d'être confronté à un trouble bipolaire seul, celui-ci s'accompagnant fréquemment de comorbidités psychiatriques – mais également somatiques – diverses.

La détermination de critères de différenciation plus pointus, notamment dans le cadre de la distinction unipolaire – bipolaire, est un enjeu des années futures. En effet, nous avons évoqué le retard diagnostique lié à une mauvaise évaluation clinique, avec pour conséquence un pronostic moins bon à long terme (augmentation du risque de récurrences, de cycles rapides, etc). Par ailleurs, qui dit erreur de diagnostic dit aussi traitement inadapté, avec, ici aussi, un retentissement négatif sur l'évolution de la maladie, notamment en lien avec la prescription d'antidépresseurs sans couverture thymorégulatrice. Les classifications internationales des prochaines années devront s'adapter aux nouvelles connaissances : elles seront a priori de moins en moins catégorielles, et de plus en plus dimensionnelles, bien que les deux approches se complètent, afin de « coller » à la réalité clinique quotidienne. [8]

Cependant, on peut imaginer d'aborder le problème de ces chevauchements symptomatologiques sous un autre angle : pour des troubles où l'arsenal thérapeutique est encore restreint (personnalités pathologiques, par exemple), on peut tenter d'utiliser des molécules ayant fait leurs preuves dans la bipolarité : l'impulsivité, l'agressivité que l'on retrouve chez les personnalités du *cluster* B rappellent des symptômes bipolaires et pourraient être contrôlées par les mêmes traitements.

Les troubles bipolaires représentent un ensemble de pathologies au déterminisme multifactoriel : génétique, biologique, psychologique, environnemental. Tous ces paramètres

sont intimement intriqués et provoquent des « rétrocontrôles » les uns sur les autres. La gestion des facteurs de risque environnementaux peut permettre de contrôler le pronostic de la maladie, néanmoins aucun d'eux n'est spécifique de la bipolarité et, s'ils peuvent être détonateur d'un trouble bipolaire, ils ne sont en aucun cas systématiques et ne permettent pas de prédire l'apparition de cette pathologie.

La composante génétique est démontrée grâce aux études de jumeaux notamment, et on sait qu'il existe également une prédisposition chez les apparentés de premier degré de sujets bipolaires. Ceci dit, à l'heure actuelle, les possibilités de gènes impliqués semblent trop nombreuses – au point d'étudier le génome dans son ensemble ! [171] – et trop peu spécifiques pour en faire des outils de dépistage fiable de la bipolarité : il existerait, par exemple, une vulnérabilité génétique croisée avec la schizophrénie.

Les techniques d'imagerie cérébrale, d'exploration immunologique sont autant de voies à développer pour tenter de déterminer des paramètres propres aux troubles bipolaires. On a en effet découvert des modifications cérébrales structurales et fonctionnelles chez les sujets bipolaires, mais les paramètres à analyser sont si nombreux qu'il est difficile d'obtenir des groupes homogènes et conduire à des conclusions. [136] Ici non plus, en l'état actuelle des connaissances, il n'existe pas de biomarqueur spécifique de la bipolarité, ces altérations pouvant être retrouvées dans d'autres pathologies.

La détermination d'éléments de dépistage valides (sensibles et spécifiques) est un enjeu majeur car ceux-ci permettront de poser le diagnostic plus rapidement, avec certitude, et ainsi d'instaurer le traitement adéquat le plus tôt possible. En attendant, étant donné qu'à l'heure actuelle, le diagnostic différentiel ne se fait que sur la clinique, créer des structures de soins adaptées, pouvant accueillir les individus qui en ressentent le besoin et regroupant des professionnels formés semble l'alternative la plus encourageante pour accéder à un dépistage rapide. Ces structures s'intègrent aussi dans le suivi des patients à long terme.

Les comorbidités somatiques, fréquentes dans la population bipolaire, doivent être prises en charge de façon optimale. Le travail en équipe pluridisciplinaire, regroupant psychiatre, diabétologue, endocrinologue, etc, et avec le médecin généraliste doit permettre d'améliorer le pronostic de la maladie à long terme, par un suivi régulier et des traitements adaptés. [51]

Les traitements à disposition dans la prise en charge des troubles bipolaires connaissent eux aussi un essor considérable. Alors que le lithium est reconnu comme étant le seul « vrai » thymorégulateur, grâce à ses propriétés curatives et préventives maniaques, dépressives et suicidaires, d'autres molécules ont vu le jour dans le champ des stratégies thérapeutiques de première ligne.

Le lithium, considéré peu maniable, du fait de sa fenêtre thérapeutique étroite –

source d'effets indésirables et de toxicité – et des bilans cliniques et paracliniques nécessaires à son utilisation, a peu à peu été détrôné au profit de ces nouvelles molécules. [128]

Les anticonvulsivants ont rapidement été utilisés dans le traitement des troubles bipolaires, et disposent désormais de niveaux de preuves assez convaincants pour être utilisés de façon sécurisée. Les neuroleptiques, puis les antipsychotiques de seconde génération, sont apparus plus récemment dans les premières lignes de traitement. Ces deux classes pharmacologiques, bien qu'ayant un spectre d'activité moins large que le lithium, présentent l'intérêt de pouvoir cibler certains tableaux cliniques (par exemple, intérêt de la quétiapine dans la dépression bipolaire). De plus, leur délai d'action est moins long que celui du lithium, permettant ainsi le contrôle rapide de l'état thymique du patient, point clé dans la prise en charge de l'état maniaque. Cependant, penser que leur utilisation est moins dangereuse que celle du lithium est une erreur : ces médicaments présentent de nombreux effets indésirables qu'il est important de repérer afin de permettre la meilleure observance possible. Des suivis biologiques sont également nécessaires, l'argument de la maniabilité du lithium n'est donc pas entièrement valable pour expliquer son « abandon ». Par ailleurs, à long terme, les recommandations internationales conseillent malgré tout de se tourner préférentiellement vers l'utilisation du lithium.

L'enjeu dans l'avenir serait de réhabiliter le lithium dans la pratique clinique : en effet, même si les *guidelines* sont univoques quant à son utilisation en première ligne, dans la pratique quotidienne, il est trop peu prescrit en comparaison à son efficacité. Certains AP2G méritent d'être étudiés un peu plus longuement afin de confirmer leur efficacité. De même, alors que les antidépresseurs semblent délétères chez les sujets bipolaires, ils représentent la première classe de psychotropes prescrits dans cette population. L'association fluoxétine – olanzapine a fait ses preuves, mais il faudrait dans l'idéal développer des études concernant les autres antidépresseurs afin de connaître leur profil d'efficacité.

Au-delà des thymorégulateurs conventionnels et des antipsychotiques, certaines approches pharmacologiques sont en cours d'étude et présentent un potentiel intéressant. Les nouvelles connaissances sur le lien entre immunité, inflammation et bipolarité ont ouvert une porte sur de possibles traitements complémentaires. [119] Les recherches sont toutes à l'état préliminaires et nécessitent d'être approfondies afin de démontrer l'efficacité de ces molécules, mais les résultats sont prometteurs.

Les coxibs, anti-inflammatoires inhibiteurs des COX-2, semblent avoir des effets antidépresseurs (rofécoxib), améliorer la cognition (célécoxib), et diminuer les taux de certaines molécules pro-inflammatoires (interleukines IL-1, TNF, prostaglandines PGE-2...). [139] L'aspirine, associée au lithium, améliorerait l'évolution de la pathologie. [119][139] L'adjonction de potassium à la lithiothérapie permettrait d'augmenter son efficacité. [129]

Les acides gras oméga 3 (notamment EPA : acide eicosapentaénoïque et DHA : acide docosahexaénoïque ; L'EPA étant métabolisé en DHA), produits naturels, ont aussi été étudiés au cours de plusieurs essais dans la dépression bipolaire et pourraient présenter un effet sur cette polarité. Les résultats sont contradictoires, du fait de l'absence d'efficacité dans la manie au cours des études. L'hypothèse qui prévaut est que les acides gras s'incorporent aux membranes plasmiques des neurones, inhibant la phospholipase A2 et la cascade de seconds messagers qui en découle (via l'acide arachidonique ou la PKC). [76] [139] L'inositol est également une molécule d'origine naturelle, dont l'adjonction aux thymorégulateurs dans la dépression bipolaire résistante semble présenter une efficacité. Rappelons que l'IP3 est impliqué dans les cascades de signalisation neuronales potentiellement en jeu dans la bipolarité. [76] Les folates (notamment sous forme de L-méthylfolate) ont aussi donné des résultats encourageants, probablement grâce à la stimulation des neurotransmissions dans la dépression bipolaire. Ils pourraient aussi prévenir la carence engendrée par certains anticonvulsivants (valproate, carbamazépine et lamotrigine en particulier) chez les sujets bipolaires. [76] Enfin, l'ajout d'hormone thyroïdienne T3 (tri-iodotyronine) au traitement antidépresseur pourrait avoir un intérêt dans la prise en charge des dépressions résistantes (cette adjonction est conseillée par l'APA), avec des résultats cependant controversés. Les études chez l'animal montre que l'ajout de T3 augmente les taux de sérotonine et que, à l'inverse, une hypothyroïdie conduit à une diminution de la synthèse du neurotransmetteur. Ce dernier point est également vrai chez l'Homme. [76][172]

Enfin, les connaissances en réceptologie étant en développement, de nouvelles voies cérébrales restent encore à explorer et de nouvelles molécules à découvrir. Ainsi, la kétamine ou la dextrométorphan inhiberaient l'action du glutamate et pourraient présenter un intérêt dans la bipolarité. [76] Une fois de plus, les résultats des études ne sont que des ébauches et d'autres recherches devront être menées avant de conclure à une efficacité et un profil de tolérance corrects.

Face à l'hétérogénéité des tableaux cliniques et à celle de tous les traitements disponibles (démontrés ou potentiels), l'acceptation de stratégies généralistes, applicables à tous les patients bipolaires, semble de moins en moins possible. De nombreuses spécialités médicales – oncologie, diabétologie, psychiatrie, etc – s'orientent désormais vers une prise en charge individualisée, tenant compte des paramètres personnels du patient d'une part, mais aussi des balances bénéfices-risques propres à chaque molécules. Un jour, l'évolution des connaissances en génétique donnera peut-être accès à une caractérisation plus pointue du trouble et permettra d'adapter le traitement de façon encore plus spécifique. [171]

En psychiatrie, le choix de l'approche psychothérapeutique est aussi un élément à prendre en compte, bien que les efficacités de chacune d'elles aient fait leurs preuves.

La prise en charge des troubles bipolaires ne s'arrête pas au traitement pharmacologique. Les dimensions environnementales et biologiques (troubles du rythme circadien) doivent être prises en charge. Les prodromes, spécifiques à chaque patient, doivent être déterminés conjointement avec le thérapeute, éventuellement l'entourage, et permettre une réaction rapide pour éviter l'évolution vers un épisode paroxystique. L'éducation thérapeutique et le suivi psychoéducatif permettent aussi d'apprendre au patient à bien vivre avec son traitement et à être observant, un des moyens les plus efficaces pour prévenir l'évolution négative du trouble. La psychoéducation est aussi un moyen d'accompagner les familles, pour qui la pathologie de leur proche est fréquemment vécue comme un fardeau et est source de conflits.

Le pharmacien peut s'inscrire dans la prise en charge du trouble bipolaire à différents niveaux. Bien sûr, en premier lieu, le pharmacien est le « gardien des poisons », son rôle est donc de connaître les différentes modalités d'utilisation des thymorégulateurs, avec leurs risques, leurs effets indésirables principaux, et leurs interactions médicamenteuses. Il se doit de rappeler au patient qu'un suivi régulier est nécessaire, de poser des questions sur le déroulement du traitement, sans interroger « directement » mais en orientant la conversation sur la tolérance à la thérapie. Par connaître les effets indésirables, on entend par exemple savoir qu'il y a un risque de prise pondérale entre 4 et 10kg sous lithiothérapie, et qu'un suivi hygiéno-diététique doit être mis en place dès le début du traitement. [119] Informé de la toxicité des molécules, le pharmacien peut être amené, avec l'historique du patient, à s'interroger sur l'évolution des posologies. [128]

On peut aussi imaginer le pharmacien comme une sentinelle concernant l'observance : un patient régulier de l'officine, à qui on délivre un traitement pour un mois mais qui ne revient pas dans les bons délais, ne prend peut-être pas son traitement correctement, expliquant qu'il lui reste des médicaments. Le pharmacien, dans ce contexte précis, pourrait par exemple être en interaction directe avec le médecin afin de l'informer de ces possibles écarts thérapeutiques.

Une sensibilisation des professionnels d'officine concernant les génériques et les règles de substitution semble également importante. En effet, bien que la quantité de principe actif soit identique entre princeps et génériques, les excipients sont généralement différents, provoquant de légères modifications pharmacocinétiques. Les variations sont encore plus importantes lorsque la transition se fait d'un générique à un autre. [75] De fait, dans le traitement de l'épilepsie, le principe de précaution prévaut et l'on conseille de ne pas substituer, ou, lors d'une primo-prescription et délivrance du générique, de ne pas changer de laboratoire génériqueur. Des études seront nécessaires pour savoir si ce principe doit également être appliqué au trouble bipolaire.

Ensuite, le pharmacien peut participer à l'éducation thérapeutique du patient. Cette implication dans les réseaux de santé a été officialisée avec la loi HPST de 2009. Moyennant une formation de quarante heures justifiant des compétences dans ce domaine, ou d'une expérience de plus de deux ans [162] les officinaux peuvent intervenir dans l'éducation thérapeutique du patient. Si ceci est particulièrement vrai dans le cadre de pathologies somatiques telles que le diabète, pourquoi ne pas imaginer une place pour le pharmacien dans la prise en charge de certaines affections psychiatriques.

Enfin, si le pharmacien dispose des connaissances scientifiques nécessaires pour appréhender correctement le traitement pharmacologique du patient bipolaire, il représente également un interlocuteur accessible pour l'entourage du patient. Ces personnes se retrouvent parfois démunies devant la pathologie et ne savent pas trop vers quelle aide se tourner, l'officinal doit donc être à l'écoute et être capable d'orienter vers les structures qui lui semblent adaptées (par exemple, associations de malades).

Le pharmacien, en tant qu'acteur de santé en dernière position dans la chaîne de prise en charge du patient, a potentiellement un rôle à jouer. Sans se substituer au thérapeute, il peut être un intervenant avisé dans un cadre purement pharmacologique, capable de détecter une éventuelle intolérance ou d'éventuels problèmes d'observance ; mais il représente aussi un interlocuteur pour les proches et la famille du malade, qu'il peut être amené à conseiller et orienter vers des réseaux de santé qui sauront mettre en place les stratégies thérapeutiques – pharmacologiques et psychologiques – nécessaires. Des connaissances générales sur la maladie bipolaire, mais également sur d'autres pathologies psychiatriques présentant les mêmes approches (schizophrénie notamment), associées à des compétences pédagogiques et psychologiques, semblent primordiales pour s'intégrer au réseau de soins autour du patient et sa famille. Enfin, la vision idéale serait un fonctionnement en équipe pluridisciplinaire, regroupant spécialistes somatiques et psychiatriques (rappelons les comorbidités nombreuses, diabétiques, cardiaques, thyroïdiennes, mais également anxieuses, *borderline*...), médecin traitant, et pharmacien. Des réseaux de soins tendent vers cette approche multiple et sont voués à se développer dans les années à venir, afin d'encadrer les patients de la meilleure manière possible.

LEXIQUE

des termes psychiatriques

et autres notions importantes à la compréhension

Affects [39][173] : Ensemble de comportements observables qui expriment un état émotionnel subjectivement éprouvé (émotion). Des exemples courants d'affects sont la tristesse, l'élation et la colère. Contrairement à l'humeur qui se rapporte à un « climat » émotionnel global et durable, l'affect se rapporte à des modifications et à des fluctuations de l'état émotionnel (le « temps » qu'il fait). Ce que l'on considère comme la gamme normale de l'expression des affects varie considérablement à la fois selon les différentes cultures et au sein d'une même culture. Les perturbations des affects incluent :

- l'affect émoussé : réduction significative de l'intensité de l'expression affective ;
- l'affect abrasé : absence complète ou presque complète d'expression affective ;
- l'affect inapproprié : discordance entre l'expression affective et le contenu du discours ou de la pensée ;
- l'affect labile : variabilité anormale des affects avec modifications répétées, rapides et précipitées de l'expression affective ;
- l'affect restreint : réduction légère du registre affectif dans son étendue et son

intensité.

Les affects sont la manifestation extérieure de l'humeur ou des émotions ressenties intérieurement.

Agrégation (familiale) [67][69] : Le risque relatif d'être atteint par une pathologie est plus important si l'un des membres de la famille est atteint par rapport à la population générale.

Ainsi, le risque de schizophrénie est 8 à 12 fois plus élevé chez les apparentés de premier degré d'un patient schizophrène (par rapport à la population générale). Dans le cas des troubles bipolaires de type I, l'agrégation est aussi importante, puisque le risque est 4 à 24 fois plus élevé chez les apparentés de premier degré d'un patient bipolaire I. Cette agrégation est également vraie pour la dépression et les autres troubles bipolaires, mais en proportion moins importante.

Anamnèse [174] : (du grec *ana-* : derechef ; *mnasthai* : se souvenir). Renseignements que fournit le malade lui-même ou son entourage sur le début de sa maladie, jusqu'au moment où il se trouve soumis à l'observation du médecin.

Anxiété [173] : Anticipation craintive d'un danger ou d'un malheur à venir accompagnée d'un sentiment de dysphorie ou de symptômes somatiques de tension. L'anxiété peut être centrée sur un danger anticipé intérieur ou extérieur.

Caractère [43][174] : (du grec *kharaktēr* : "gravure, empreinte") résultat des apprentissages et de l'histoire relationnelle du sujet. Il est l'émanation de la personnalité.

Structure fondamentale sur laquelle viennent se disposer les influences et s'enregistrer les événements... le caractère étant le centre de la personnalité.

Caractéristiques atypiques [43] :

- notion de dépression atypique (au sens français) : chez l'adolescent ou le jeune adulte, les symptômes dépressifs révèlent parfois un début de psychose schizophrénique. Les auteurs français parlent alors de « dépression atypique », l'adjectif « atypique » venant qualifier des symptômes inhabituels dans la dépression tels que détachement, indifférence, flou ou bizarrerie des propos, présence d'interrogations anxieuses sur l'intégrité corporelle. Toutes les dépressions atypiques ne débouchent pas inéluctablement vers une évolution schizophrénique mais incitent à une surveillance attentive et prolongée.
- Dépression atypique (au sens anglo-saxon) : les auteurs anglo-saxons qualifient d'atypique des états dépressifs avec réactivité émotionnelle accrue, sentiment permanent et douloureux de rejet de la part d'autrui, hypersomnie (au lieu de

l'insomnie) et hyperphagie (au lieu de l'anorexie) parfois avec prise de poids. Cette forme de dépression répondrait mieux à certains antidépresseurs (IMAO et ISRS notamment).

Caractéristiques psychotiques congruentes à l'humeur [4] : Idées délirantes ou hallucinations dont le contenu est entièrement congruent aux thèmes principaux d'une humeur dépressive ou maniaque. Si l'humeur est dépressive, le contenu des idées délirantes ou des hallucinations implique des thèmes d'inadéquation personnelle, de culpabilité, de maladie, de mort, de nihilisme ou de punition méritée. Le contenu du délire peut comprendre des thèmes de persécution si ceux-ci sont fondés sur l'idée d'une péjoration de soi telle une punition méritée. Si l'humeur est maniaque, le contenu des idées délirantes ou des hallucinations implique des thèmes de surestimation de soi, de puissance, de savoir, d'identité ou de relations particulières avec Dieu ou un personnage illustre. Le contenu du délire peut comprendre des thèmes de persécution si ceux-ci sont fondés sur des concepts de surestimation de soi ou de punition méritée.

Caractéristiques psychotiques non congruentes à l'humeur [4] : Idées délirantes ou hallucinations dont le contenu n'est pas congruent aux thèmes principaux d'une humeur dépressive ou maniaque. Dans le cas d'une dépression, les idées délirantes ou les hallucinations n'impliquent pas des thèmes d'inadéquation personnelle, de culpabilité, de maladie, de mort, de nihilisme ou de punition méritée. Dans le cas d'une manie, les idées délirantes ou les hallucinations n'impliquent pas des thèmes de surestimation de soi, de puissance, de savoir, d'identité ou de relation particulière avec Dieu ou un personnage illustre.

Exemples de caractéristiques psychotiques non congruentes à l'humeur : idées délirantes de persécution (en l'absence de péjoration de soi ou d'idées de grandeur), pensée imposée, divulgation de la pensée, idées délirantes d'être contrôlé dont le contenu n'a pas de relation apparente avec l'un quelconque des thèmes mentionnés ci-dessus.

Catalepsie [174] : s.f (du grec *katalambanein* : suspendre). Perte momentanée de la contractilité volontaire des muscles de la vie animale avec hypertonie s'opposant à tout essai de mobilisation et aptitude des membres et du tronc à conserver les attitudes qu'on leur donne. La catalepsie s'observe dans la schizophrénie, l'hystérie, le sommeil hypnotique, au cours des différentes psychoses et aussi dans les syndromes parkinsoniens et post-encéphaliques.

Les anciens auteurs parlent aussi de « flexibilité cireuse » (*flexibilitas cerea*) : impression de cire molle donnée par les segments de membres de certains malades quand on les mobilise et aptitude particulière que possèdent ces malades à conserver l'attitude

qu'on leur donne.

Cataplexie [174] : s.f (du grec *kata-* : sur ; *plèssein* : frapper). Affection caractérisée par la perte soudaine plus ou moins complète du tonus, sous l'influence d'une émotion. Tantôt généralisée, tantôt ne portant que sur les membres supérieurs ou les membres inférieurs, la cataplexie est de courte durée, sans abolition de la conscience ; elle coïncide presque toujours avec la narcolepsie dont elle serait une complication pour certains auteurs.

Catatonie [43][174] : s.f (*kata-* : sur ; *tonos* : tension). (Kahlbaum, 1866) Attitude psychomotrice constituée essentiellement par de l'inertie et du négativisme vis-à-vis du milieu extérieur et, accessoirement, par des actes paradoxaux, des attitudes, des gestes, des paroles bizarres et stéréotypées. Elle est généralement rattachée à la schizophrénie ; pour certains auteurs, la catatonie est un syndrome qui peut relever de causes variées, infectieuses, toxiques ou mentales.

Le syndrome catatonique complet associe :

- le négativisme : résistance voire opposition active (par exemple : refus de la main tendue)
- la catalepsie ou « flexibilité cireuse »
- les hyperkinésies : impulsions verbales et/ou gestuelles et décharges motrices clastiques.

Chronotype [175] : Le chronotype est l'ensemble des caractéristiques somnologiques d'un individu. Ces caractéristiques sont génétiquement déterminées dès la naissance et conditionnent l'efficacité du sommeil. Le chronotype constitue le « réglage de base » de la balance qui contrôle l'horloge interne des horaires du sommeil et de l'éveil.

Coq-à-l'âne [40] : Passage brutal d'un sujet à un autre sans lien apparent.

Coûts directs et coûts indirects [53] :

- Coûts directs : frais engagés pour les soins ambulatoires, les hospitalisations et les traitements psychotropes avec leur surveillance (notamment biologique) ;
- Coûts indirects : ils incluent le degré de handicap (et les indemnités éventuelles), l'impact du trouble sur la productivité professionnelle, le coût lié à la protection sociale et les conséquences judiciaires éventuelles.

Cyclothymie [40] : Le trouble cyclothymique est caractérisé par de nombreuses périodes d'hypomanie ne répondant pas aux critères d'un épisode maniaque et de nombreuses

périodes dépressives ne remplissant pas les critères d'un EDM pendant une période d'au moins deux ans.

Démence précoce (*dementia praecox*) [7][9] : (aussi appelée démence juvénile). E.Kraepelin va isoler, au sein des psychoses dites « fonctionnelles », deux entités : la maladie maniaco-dépressive et la démence précoce (future schizophrénie), qui regroupe catatonie, hétérophrénie et délire paranoïde. La « démence précoce » de Kraepelin subira de nombreuses modifications au cours des éditions successives de son ouvrage.

Dysphorie [173][174] : (du grec *dus-* : difficile, anormal ; *phoros* (de *pherein*) : porter) voir Humeur : instabilité de l'humeur à tonalité désagréable, telle que tristesse, anxiété ou irritabilité (réactions coléreuses) et avec malaises.

Dysthymie [40] : le trouble dysthymique est caractérisé par une humeur dépressive présente la majeure partie du temps pendant au moins deux ans, associée à des symptômes dépressifs qui ne remplissent pas les critères d'un épisode dépressif majeur.

Élation [176] : (du latin *elatus* : élevé, relevé, participe passé passif de *effere* : porter hors de, soulever) Le terme élation est relativement peu utilisé en Français, bien d'avantage en Anglais, où l'on trouve aussi le verbe "*to elate*", rendre très (incroyablement) heureux et fier, "*elating*", "*elation*". Ce mot désigne une euphorie pathologique, parfois accompagnée d'un plaisir intense, ou un état psychologique de fierté et d'optimisme exacerbés, totalement à l'inverse de ce qui qualifie généralement un état dépressif. Ce changement de l'humeur, hors des "normes" de l'individu, s'accompagne aussi d'un changement des activités physiques, d'une logorrhée, d'une hyperactivité. Il n'est pas rare que le sujet ait, en même temps, des poussées de mégalomanie.

Endophénotypes [177][178]: On appelle endophénotypes des indices révélateurs d'une vulnérabilité. La notion d'endophénotype correspond à une définition stricte : un indice précoce, stable et objectivable, « non évident à l'œil nu », qui implique une variation quantifiable. Par cette définition au sens strict, on comprend ainsi qu'un endophénotype renvoie préférentiellement à une donnée biologique, paraclinique. Un tel marqueur est plus spécifique que des manifestations cliniques jugées trop variables (entre différents patients, mais aussi de façon temporelle), il permettrait de mieux comprendre de potentiels déterminants génétiques. Un endophénotype doit présenter plusieurs caractéristiques, à savoir des critères :

- de sensibilité ;
- de spécificité ;

- de stabilité (indépendance vis-à-vis du stade évolutif et des manifestations cliniques) ;
- de mesures (acceptabilité des explorations, reproductibilité et fiabilité)
- familiaux (héritabilité et co-ségrégation familiale)

Études de liaison et d'association génétiques [179] :

Étude de liaison génétique : identification de marqueurs génétiques liés génétiquement à une mutation augmentant le risque d'apparition d'une maladie (avec une pénétrance élevée).

Étude d'association génétique :

- identification d'allèles de variants associés à un phénotype (risque accru de développer une maladie en présence de ce variant, avec une pénétrance pouvant être faible) ;
- le lien de cause à effet entre cet allèle et le risque accru n'est pas connu à l'issue de ces études.

Euthymie ou Normothymie [173][174] : (du grec *eu-* : bien ; *thumos* : âme) comportement extérieur joyeux, humeur gaie.

Voir à Humeur : humeur « normale » qui implique l'absence d'euphorie ou de dépression.

Hédonisme [174] : (du grec *èdonè* : plaisir). Recherche du plaisir.

Humeur [1][173] : L'humeur se définit classiquement comme la tonalité affective de base qui témoigne de notre degré d'engagement vital au sein de l'environnement. C'est l'émotion globale et durable qui colore la perception du monde. Des exemples courants d'humeur sont la dépression, l'élation, la colère et l'anxiété. Contrairement à l'affect qui se réfère à des fluctuations de "l'atmosphère" émotionnelle, l'humeur se réfère à un "climat" émotionnel plus global et plus stable. Les différents types d'humeur sont les suivants:

- euthymie (humeur "normale" qui implique l'absence d'euphorie ou de dépression) ;
- humeur dysphorique (humeur à tonalité désagréable, telle que tristesse, anxiété ou irritabilité) ;
- humeur élevée (euphorique, sentiment exagéré de bien être ou d'élation. Une personne euphorique peut décrire son état en disant qu'elle est "au sommet", "au maximum", que c'est "l'extase", "le septième ciel", ou "le paradis") ;
- humeur expansive (manque de retenue dans l'expression des sentiments, souvent accompagné d'une surestimation de sa propre importance) ;
- humeur irritable (facilement contrarié et mis en colère).

Incidence : (épidémiologie) voir Taux d'incidence.

Insight [180] : Terme anglais qui existe dans plusieurs langues mais pas dans la langue française et les autres langues latines. Il est traduit en français de façon approximative tantôt par « conscience du trouble », tantôt par « introspection », « déni », « anosognosie ».

L'*insight* clinique peut être défini comme l'*insight* relatif à la conscience de la maladie et son implication en termes d'une prise en charge thérapeutique.

Logorrhée [174] : (du grec *logos* : science, discours, raison ; *rhein* : couler). Maladie mentale qui se caractérise par un besoin irrépressible de parler en un flot continu et souvent incohérent de mots. On parle aussi de "diarrhée verbale" ou d'"incontinence verbale".

Mégalomanie [174] : (du grec *megalê* : grand ; du latin *mania* : folie, habitude bizarre). Délire de grandeurs.

Mélancolie [38][43] : L'accès mélancolique est le plus rare mais le plus grave et le plus typique des états dépressifs et celui qu'il faut surtout savoir reconnaître. C'est un état dépressif franc avec son syndrome thymique et son syndrome général ; il survient sur un terrain particulier (antécédents d'accès identiques et/ou maniaques). Sur le plan clinique, en dehors des patients réticents, c'est surtout le premier accès qui pose problème. Mais l'accès mélancolique comporte quatre éléments cliniques particuliers qui permettent, la plupart du temps, de le reconnaître : la douleur morale, l'inhibition psychomotrice intense, des idées délirantes particulières, des idées de mort actives. Ceci dit, le terme mélancolie est devenu confus :

- selon la psychiatrie classique et généralement dans le langage quotidien, la mélancolie est une dépression grave, à risque suicidaire élevé, relativement ou totalement indépendante des événements de vie (désignée par le terme endogène). Certains symptômes en sont davantage caractéristiques : ralentissement psychomoteur, idées de suicide, symptômes somatiques (anorexie, perte de poids) réveils précoces ;
- le terme de mélancolie est aussi associé à la notion de psychose maniaco-dépressive et de dépression avec des éléments psychotiques tels que délires de ruine, de culpabilité, hypocondriaque ou de persécution ;
- la notion de dépression avec mélancolie a pris un sens extensif (sous l'influence du DSM), regroupant les dépressions ayant quelques signes d'endogénéité, susceptibles de mieux répondre aux traitements pharmacologiques que les non mélancoliques.

Mélancolie d'involution (ou présénile) [181] : L'accès mélancolique apparaît à l'âge moyen de la vie (après 50 ans) et surtout chez les femmes. Cette mélancolie est caractérisée par une absence d'antécédents psychiatriques personnels, un fond de personnalité obsessionnelle (méticulosité, recherche de l'ordre, entêtement), et par une présentation particulière avec des craintes hypocondriaques, des manifestations hystéroides avec maniérisme et théâtralisme, de l'angoisse et de l'agitation. Le syndrome mélancolique est alors d'installation progressive, plus souvent modéré que sévère. La mélancolie d'involution survient souvent à la suite de deuils, de difficultés sociales ou professionnelles.

Millimoles (mmol) et milliéquivalents (mEq) [182] : La quantité d'une substance exprimée en équivalents est égale à la quantité de cette substance en moles, multipliée par la valence de cette substance :

$$mEq = mmol \times valence$$

La valence est le nombre d'électrons qu'un ion peut perdre, s'adjoindre ou partager lorsqu'il réagira avec d'autres atomes. Le lithium est un ion monovalent (Li^+), sa valence est donc de 1. De fait, pour le lithium :

$$1 mEq = 1 mmol.$$

Morbidité [183] : Fréquence des maladies, blessures et incapacités dans une population donnée.

Normothymie : voir Euthymie.

Nosographie [in 14] : description et classification méthodique des maladies.

Nosologie [in 14] : discipline médicale qui étudie les caractères distinctifs des maladies en vue de leur classification méthodique.

Pénétrance [184] : La pénétrance c'est la probabilité d'être atteint par la maladie quand on a le génotype à risque. La pénétrance d'une maladie est complète (égale à 1) quand tous les individus porteurs de l'allèle muté (génotype à risque) sont malades. On parle de pénétrance incomplète (< 1) lorsque tous les porteurs du génotype à risque ne sont pas malades. La pénétrance peut être incomplète si la maladie dépend de l'environnement, de l'expression d'un autre gène, ou d'une expression inégale des deux copies du gène.

Personnalité [43] : Elle serait le témoin et l'actrice de l'interaction entre l'inné et l'acquis. Selon l'OMS: "Par personnalité, on entend une modalité structurée de pensée, sentiment ou comportement, qui caractérise le type d'adaptation et le style de vie d'un sujet et qui résulte de facteurs constitutionnels, de son développement et de son expérience sociale. La notion de structure de personnalité se réfère à l'organisation psychique profonde, stable du sujet".

Personnalité pathologique (trouble de la personnalité) [43] : selon le DSM-IV, ces troubles sont définis par des « comportements ou traits caractéristiques à la fois d'un comportement récent et du comportement au long cours depuis l'âge adulte. L'ensemble de ces comportements, ou des ces traits, est responsable soit d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel, soit d'une souffrance subjective ». Le DSM-IV les classe en trois groupes principaux ou *clusters* :

Cluster A	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.
Cluster B	Personnalités « dramatiques » - dimensions externalisée Personnalités histrionique (ou personnalité hystérique), narcissique, limite (personnalité <i>borderline</i>), antisociale. Acte sur le mode dramatique (théâtral), émotionnel, difficulté avec le comportement impulsif (les conséquences), passage à l'acte et dépassement des normes sociales plus fréquents, hostilités envers les autres ou eux-mêmes plus fréquentes.
Cluster C	Personnalités « anxieuses » - dimensions internalisées Personnalités évitante, dépendante, obsessionnelle compulsive. Souvent anxieux, craintif, excessivement effrayé par les relations, les interactions sociales et la perte de contrôle.

Tableau 38 : Les différents groupes de personnalités pathologiques [in 104]

Prévalence : (épidémiologie) voir Taux de prévalence.

Schizo-affectif [62] : La caractéristique essentielle du Trouble schizo-affectif est l'existence d'une période ininterrompue de maladie au cours de laquelle il existe à un moment donné un Épisode dépressif majeur, un Épisode maniaque ou un Épisode mixte en même temps que (les symptômes remplissant le Critère A de la Schizophrénie) (Critère A). De plus, au cours de la même période de maladie, des idées délirantes ou des hallucinations ont été présentes pendant au moins 2 semaines en l'absence de symptômes thymiques prononcés (Critère B). Enfin, des symptômes thymiques sont présents pendant une partie conséquente de la durée totale de la maladie (Critère C). Les symptômes ne doivent pas être dus aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex., la cocaïne) ou d'une affection médicale

générale (p. ex., hyperthyroïdie ou épilepsie du lobe temporal) (Critère D).

Schizophrénie [38][43][174] : (du grec *schizein* : fendre ; *phrèn* : esprit). La schizophrénie, qui associe de façon variable dissociation de la personnalité, « discordance intrapsychique », et délire paranoïde, est une affection mentale chronique, grave, assez fréquente, atteignant environ 1% de l'ensemble de la population adulte, avec un début en moyenne vers 25 ans.

La schizophrénie se caractérise par la transformation profonde et progressive de la personnalité (perte de l'unité de la personnalité et sentiment de perte de l'intégrité corporelle) qui cesse de construire son monde en communication avec autrui pour se perdre dans un chaos imaginaire. Néanmoins, si la pathologie peut débuter de façon insidieuse, elle peut aussi commencer par un épisode psychopathologique aigu (par exemple, une bouffée délirante aiguë), lui-même précédé de prodromes dont les manifestations sont identiques à celles des formes de début insidieuses.

Cliniquement, la schizophrénie associe un ensemble de troubles où dominent :

- la discordance (dissociation intellectuelle avec troubles du cours de la pensée (barrages, *fadings*), troubles du langage, altération du système logique, dissociation émotionnelle (désaccord entre l'affect et la pensée émise et/ou le comportement), dissociation psychomotrice) ;
- l'incohérence ;
- l'ambivalence (tendance à considérer les divers actes psychologiques sous leurs aspects négatif et positif simultanément) ;
- le repli autistique (tendance à s'enfermer dans un monde intérieur) ;
- les idées délirantes et les hallucinations mal systématisées et de profondes perturbations affectives dans le sens du détachement (il ne s'agit pas du détachement du malade par rapport à ses propres expériences, mais de son détachement de la réalité) et de l'étrangeté des sentiments (bizarreries de la pensée, des comportements, des émotions qui semblent insolites, fantasques et déconcertantes par rapport au système de référence et de valeurs communément admis).

La schizophrénie comporte ainsi deux versants : d'une part, un versant négatif, qui correspond à la perturbation de la personnalité coupée du monde et qui se manifeste dans le syndrome de dissociation, de l'autre, un versant positif : la reconstruction délirante du Moi et du monde dans le délire autistique ou paranoïde.

Les traits saillants de la schizophrénie sont donc :

- le repli hors de la réalité dans une organisation purement subjective avec altération des relations sociales ;

- la perturbation concomitante de toutes les structures de la personnalité : intelligence, affectivité, comportement.

Stupeur [173] : Absence de réactivité avec immobilité et mutisme.

Taux d'incidence [183][185] : (épidémiologie). Il rapporte le nombre de nouveaux cas d'une pathologie observés pendant une période donnée à la population dont sont issus les cas (pendant cette même période). Le taux d'incidence s'exprime généralement en « nombre de personnes pour 100 000 personnes exposées au risque de cette maladie par année », afin de permettre des comparaisons entre les populations et dans le temps.

Incidence : Nombre de cas apparus pendant une année au sein d'une population. Elle doit être distinguée de la prévalence, qui désigne la proportion de personnes malades à un moment donné.

Taux de prévalence [183] : (épidémiologie). Nombre de personnes souffrant d'une maladie particulière à un moment donné, par population exposée au risque de cette maladie. Il est exprimé pour 1000 personnes.

Prévalence : Nombre de cas de maladies enregistrés pour une population déterminée et englobant aussi bien les nouveaux cas que les anciens cas.

Tempéraments [43] : Expression de facteurs biologiques (de la physiologie aux gènes) participant à la constitution de la personnalité.

Théorie du *kindling* (ou théorie de l'embrasement) [46][186] : Théorie introduite par Robert Post dans les années 1980 selon laquelle les premiers épisodes maniaco-dépressifs entraînent des modifications durables au niveau des neurotransmetteurs, engendrant ainsi une plus grande vulnérabilité des patients bipolaires à un stimuli extérieur: cette théorie reprend le modèle épileptologique, où les crises répétées abaisse le seuil épileptogène. Ainsi, les facteurs environnementaux (stress, difficultés de la vie) précipitent les rechutes maniaco-dépressives, et l'intensité de ces événements déclencheurs diminuent au fil des récides.

Trouble de la personnalité : voir Personnalité pathologique.

Validateurs externes [187] : Ces validateurs sont, entre autres, l'évolution, les facteurs génétiques, les indices cognitifs et surtout l'épreuve thérapeutique. Une catégorie est tenue pour valide lorsqu'un faisceau de validateurs confirme sa validité de contenu. Pour qu'une sous-catégorie soit tenue pour « recevable », elle doit faire la preuve qu'elle possède une

évolution spécifique, un *pattern* d'antécédents familiaux qui présuppose un soubassement génétique unique, des anomalies cognitives discriminantes par rapport à d'autres entités, et, bien sûr, que les patients qui présentent ce trouble réagissent à un protocole de traitement spécifique.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] AZORIN J.-M. Éditorial : Qu'est-ce que le trouble bipolaire ? L'Encéphale, 2006, cahier 2 ; 32 :489-496.
- [2] CROCQ M.-A. Chapitre 1 : Troubles maniaco-dépressifs et bipolaires : historique du concept.
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [3] KALADJIAN A, AZORIN J.-M, ADIDA M, *et al.* Troubles affectifs : évolution des modèles nosographiques. L'Encéphale, 2010, *Supplément 6* : S178-S182.
- [4] LÉVY-CHAVAGNAT D. Les troubles bipolaires, entre dépression et manie. Actualités pharmaceutiques, 2010, 493 : 12-15.
- [5] BOURGEOIS M.-L. Chapitre 75 : Créativité des personnes bipolaires.
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).

- [6] BOURGEOIS M.-L. Chapitre 5 : Manie aiguë.
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [7] SCHÜRHOFF F. Chapitre 4 : Troubles bipolaires et schizophrénie : troubles distinctifs ou continuum ?
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [8] WIDAKOWICH C, VAN WETTERE L, JURYSTA F, *et al.* L'approche dimensionnelle versus l'approche catégorielle dans le diagnostic psychiatrique : aspects historiques et épistémologiques. *Annales Médico-Psychologiques*, 2013, 171 : 300-305.
- [9] GARRABÉ J. Nosographie et classifications dans l'histoire de la psychiatrie. *L'évolution Psychiatrique*, 2014, 79 : 5-18.
- [10] GORWOOD P. Mise au point : Masques trompeurs et diagnostics différentiels du trouble bipolaire. *L'Encéphale*, 2004 ; 30 : 182-193.
- [11] MASSON M. Introduction à la séance solennelle commémorant les 170 ans des *Annales Médico-Psychologiques*. Le lithium hier, aujourd'hui, demain. *Annales Médico-Psychologiques* 2014, 172 : 161-163.
- [12] AUBRY J.-M, WEIBEL S, BERTSCHY G. Chapitre 6 : États mixtes : de la dépression mixte à la manie dysphorique.
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [13] BOURGEOIS M.-L. Chapitre 2 : Dichotomie unipolaire-bipolaire et spectre bipolaire dans les troubles de l'humeur.
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [14] BOURGEOIS M.-L. Aspects nosologiques des troubles bipolaires maniaco-dépressifs. Considérations critiques. *Annales Médico-Psychologiques*, 2009, 167 : 803-809.
- [15] KRAEPELIN E. *Traité de psychiatrie. Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studieren und Aerzte*, 1^{re} Éd. 1883, 9^e Éd. Leipzig, 1927.

- [16] LLORCA P.-M, CHARPEAUD T, SAMALIN L. États mixtes. *L'Encéphale*, 2012, *Supplément 4* : S179-S185.
- [17] HENRY C, M'BAÏLARA K, DESAGE A, ANTONIOL B. Multiplicité des syndromes associant symptômes dépressifs et maniaques : nécessité d'une approche dimensionnelle. *L'Encéphale*, 2006, cahier 1, 32 : 351-5.
- [18] ANGST J. Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen. Berlin, Springer, 1966.
- [19] PERRIS C. A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 1966, 194 (Suppl) : 1-89.
- [20] WINOKUR G., CLAYTON P., REICH T. Manic depressive-illness. St. Louis, CV Mosby, 1969.
- [21] PULL C.B. Chapitre 3 : Classification des troubles bipolaires : de la CIM-9 à la CIM-11 et du DSM-III au DSM-5.
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [22] GOODWIN F.K, JAMISON K.R. Manic depressive illness, 2nd edition, Oxford : University press, 2007.
- [23] FRANCES A. Évaluation critique de la première version du DSM-5. *Revue Médicale Suisse*, 2011 : 398-401.
- [24] CROCQ M.-A. Les principes du DSM. *Annales Médico-Psychologiques*, 2014, 172 : 653-658.
- [25] American Psychiatric Association. APA. DSM-5. Manuel diagnostique et statistique des Troubles Mentaux, 5^e édition. Washington DC, 2013. Traduction française par M.-A. CROCQ et J.-D. GUELFY, Masson, Paris, 2015, 1176 pages.
- [26] Organisation Mondiale de la Santé. OMS. Classification Internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement, 10^e édition (CIM-10). Traduction de l'anglais coordonnée par CB PULL. Paris, Masson, 1994.

- [27] PULL C.B. DSM-5 et CIM-11. Annales Médico-Psychologiques, 2014, 172 : 677-680.

- [28] Organisation Mondiale de la Santé. OMS. Onzième Classification internationale des maladies: appel à contribution.
 Disponible sur
http://www.who.int/features/2012/international_classification_disease/fr/
 Page consultée le 10 Août 2016.

- [29] DESJARDINS P. Le DSM-5 et l'évaluation des troubles mentaux. Psychologie Québec, pratique professionnelle, 2013, 6 : 8-11.

- [30] GOUDEMANT M. Chapitre 10 : Troubles unipolaires.
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al*. Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).

- [31] American Psychiatric Association. APA. Avertissement – Utilisation du manuel.
In: American Psychiatric Association – DSM-IV-TR. Manuel diagnostique et statistique des Troubles Mentaux, 4^e édition, texte révisé. Washington DC, 2000. Traduction française par J.-D. GUELFY *et al*, Masson, Paris, 2003, 1120 pages.

- [32] REED G.M, CORREIA J.M, ESPARZA P, SAXENA S, MAJ M. The WPA-WHO Global Survey of Psychiatrists' Attitudes Towards Mental Disorders Classification. World Psychiatry, 2011, 10 : 118-131.

- [33] American Psychiatric Association. APA. Évaluation multiaxiale.
In: American Psychiatric Association – DSM-IV-TR. Manuel diagnostique et statistique des Troubles Mentaux, 4^e édition, texte révisé. Washington DC, 2000. Traduction française par J.-D. GUELFY *et al*, Masson, Paris, 2003, 1120 pages.

- [34] ANGST J. Problems in the current concepts and definitions of bipolar disorders. World Psychiatry, 2011, 10 : 191-192.

- [35] Revue Prescrire. Éditorial : DSM-V : au fou ! Revue Prescrire, 2010, 323 : 699.

- [36] MAJ M. Psychiatric diagnosis : pros and cons of prototypes vs operational criteria. World Psychiatry, 2011, 10 : 81-82.

- [37] WEIBEL S, BERTSCHY G. Dépression mixte et DSM-5 : mise au point critique. *L'Encéphale*, 2015.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2015.08.006>
- [38] HANUS M, LOUIS O. Psychiatrie de l'Étudiant, 9^e édition. Paris : Maloine (1998), 339 pages.
- [39] STAHL S.M. Chapitre 6 : Troubles de l'humeur.
In : STAHL S.M. Psychopharmacologie essentielle. Bases neuroscientifiques et applications pratiques. Traduction de la 4^e édition américaine. Paris : Lavoisier Médecine Sciences (2015), 608 pages.
- [40] American Psychiatric Association. APA. Troubles de l'humeur.
In : American Psychiatric Association – DSM-IV-TR. Manuel diagnostique et statistique des Troubles Mentaux, 4^e édition, texte révisé. Washington DC, 2000. Traduction française par J.-D. GUELFY *et al*, Masson, Paris, 2003, 1120 pages.
- [41] HANTOUCHE E.G, AKISKAL H.S. Chapitre II – Connaître le spectre bipolaire dans sa globalité. *Annales Médico-Psychologiques*, 2004, 162 : 160-163.
- [42] BOURGEOIS M.-L. Chapitre 8 : Hypomanie.
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al*. Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [43] OLIÉ J.-P, GALLARDA T, DUAUX E. Le livre de l'interne: psychiatrie. Paris: Médecine-Sciences Flammarion (2000), 442 pages. (Collection Le livre de l'interne)
- [44] GUELFY J.-D. Chapitre 32 : Psychopathologie quantitative et troubles bipolaires de l'humeur.
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al*. Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [45] MAUREL M, BELZEAUX R, FAKRA E, CERMOLACCE M, *et al*. Clinique des manies mixtes. *L'Encéphale*, 2013, 39 : S145-S148.
- [46] ROUILLON F. Épidémiologie du trouble bipolaire. *Annales Médico-Psychologiques*, 2009, 167 : 793-795.

- [47] SPORTICHE S, DELAVEST M, LÉPINE J.-P. Chapitre 33 : Principales données épidémiologiques dans le trouble bipolaire.
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [48] HANTOUCHE E.G, AKISKAL H.S. Chapitre I – Reconnaître la bipolarité : son identité, sa fréquence et ses risques. *Annales Médico-Psychologiques*, 2004, 162 : 155-159.
- [49] AGOUB M, MOUSSAOUI D. Chapitre 18 : Troubles Bipolaires : aspects transculturels.
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [50] MERIKANGAS K.R, JIN R, JIAN-PING H.E *et al.* Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of General Psychiatry*, 2011, 3 : 241-251.
- [51] ZAGHBIB K, MILHIET V, JAMAIN S, BELLIVIER F. Santé physique et troubles bipolaires. *Annales Médico-Psychologiques*, 2012, 170 : 56-61.
- [52] ROUILLON F, GASQUET I, GARAY R.-P, LANCRENON S. Prévalence des troubles bipolaires en médecine générale : enquête Bipolact Impact. *Annales Médico-Psychologiques*, 2009, 167 : 611-615.
- [53] POCHARD F, CLÉRY-MELIN P. Chapitre 34 : Impact médico-économique des troubles bipolaires.
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [54] COURTET P, GUILLAUME S, OLIÉ E. Chapitre 29 : Troubles bipolaires et risque suicidaire.
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [55] GUILLAUME S, COURTET P, SAMALIN L. Dépression bipolaire et conduites suicidaires. *L'Encéphale*, 2011, *Supplément 3* : S169-S172.
- [56] KÉDIA M, FLIOU Y, BELLIVIER F. Conduites suicidaires et troubles bipolaires. *Annales Médico-Psychologiques*, 2012, 170 : 62-65.

- [57] SCOTT J, LEBOYER M. Consequences of delayed diagnosis of bipolar disorders. *L'Encéphale*, 2011, *Supplément 3* : S173-S175.
- [58] DILSAVER S.C. An estimate of the minimum economic burden of bipolar I and II disorders in the United States : 2009. *Journal of Affective Disorders*, 2011, *129* : 79-83.
- [59] SCHÜRHOFF F. Chapitre 12 : Diagnostic différentiel entre troubles bipolaires et schizophrénie.
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [60] Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. Inserm. Dossiers d'information : biomarqueur.
Disponible sur <http://www.inserm.fr/dossiers-d-information/biomarqueur>
Page consultée le 19 Août 2016.
- [61] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé. ANSM. Biomarqueurs et produits de santé.
Disponible sur [http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Biomarqueurs/Biomarqueurs-et-produits-de-sante/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Biomarqueurs/Biomarqueurs-et-produits-de-sante/(offset)/0)
Page consultée le 19 Août 2016.
- [62] American Psychiatric Association. APA. Schizophrénie et autres troubles psychotiques.
In: American Psychiatric Association – DSM-IV-TR. Manuel diagnostique et statistique des Troubles Mentaux, 4^e édition, texte révisé. Washington DC, 2000. Traduction française par J.-D. GUELFY *et al*, Masson, Paris, 2003, 1120 pages.
- [63] CHEN Y.R, SWANN A.C, JOHNSON B.A. Stability of diagnosis in bipolar disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 1998, *186* : 17-23.
- [64] GERSHON E.S, HAMOVIT J, GUROFF J.J *et al.* A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands. *Archives of General Psychiatry*, 1982, *39* : 1157-1167.
- [65] BELLIVIER F. Facteurs de vulnérabilité génétique des troubles bipolaires. *Annales*

Médico-Psychologiques, 2009, 167 : 796-802.

- [66] CRADDOCK N, O'DONOVAN M.C, OWEN M.J. Genes for schizophrenia and bipolar disorder ? Implications for psychiatric nosology. *Schizophrenia Bulletin*, 2006, 32 : 9-16.
- [67] KREBS M.-O. Génétique des troubles bipolaires et environnement. *L'Encéphale*, 2008, *Supplément 4* : S123-S126.
- [68] GORWOOD P. Le poids des événements de vie dans les troubles unipolaires et bipolaires. *L'Encéphale*, 2005, cahier 3, 31 : 25-7.
- [69] MILLET B. Psychoses et troubles bipolaires : neuro-imagerie et génétique. *L'Encéphale*, 2009, *Supplément 5* : S168-S171.
- [70] DAHDOUN-GUERMOUCHE A, TALEB M, COURTET P *et al.* Consanguinité, schizophrénie et trouble bipolaire. *Annales Médico-Psychologiques*, 2013, 171 : 246-250.
- [71] GORWOOD P. Le destin de l'épisode dépressif. *L'Encéphale*, 2007, 33, *Supplément 4* : S709-S712.
- [72] RUSH A.J, TRIVEDI M.H, WISNIEWSKI S.R *et al.* Acute and longer outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps : a STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*, 2006, 163 : 1905-1907.
- [73] KELLER M.B, BOLAND R.J. Implications of failing to achieve successful long-term maintenance treatment of recurrent unipolar major depression. *Biological Psychiatry*, 1998, 44 : 348-360.
- [74] LÉVY-CHAVAGNAT D. Thymorégulateurs, une famille en mouvement. *Actualités pharmaceutiques*, 2010, 493 : 16-21.
- [75] DUPONT S, MASSON M. Chapitre 58 : Anticonvulsivants et stabilisation de l'humeur. *In* : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [76] STAHL S.M. Chapitre 8 : Thymorégulateurs. *In* : STAHL S.M. Psychopharmacologie essentielle. Bases neuroscientifiques et

applications pratiques. Traduction de la 4^e édition américaine. Paris : Lavoisier Médecine Sciences (2015), 608 pages.

- [77] GORWOOD P. Dépressions récidivantes : neurotoxicité des épisodes et prévention des récurrences. *L'Encéphale*, 2010, *Supplément 5* : S136-S139.
- [78] MONROE S.C, TORRES L.D, 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. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 2006, 74 : 112-120.
- [79] SHELINE Y.I, GADO M.H, KRAEMER H.C. Untreated depression and hippocampal volume loss. *American Journal of Psychiatry*, 2003, 160 : 1516-1518.
- [80] RICHARDS D. Prevalence and clinical course of depression : a review. *Clinical Psychology Review*, 2011, 31 : 1117-1125.
- [81] VIDAILHET P. Récidives dépressives : modifications cognitives et neuroplasticité. *L'Encéphale*, 2010, *Supplément 5* : S140-S144.
- [82] LÉPINE J.-P, BRILEY M. The increasing burden of depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2011, 7 : 3-7.
- [83] Agence de la santé publique du Canada. Rapport sur les maladies mentales au Canada : Chapitre 2 : Troubles de l'humeur. Mise à jour le 3 Octobre 2002.
Disponible sur : http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/miic-mm/mac/chap_2-fra.php#tphp
Page consultée le 18 Août 2016.
- [84] BOUGEROL T. Dysthymie, Névrose dépressive, pseudo-dépression.
In : GOUDEMAND M. Les états dépressifs. Paris, Lavoisier, 2010 : 202-219.
- [85] AKISKAL H.S. Towards a definition of dysthymia : boundaries with personality and mood disorders.
In : BURTON S.W, AKISKAL H.S . Dysthymic disorder. London, Gaskell, 1990 : 1-12.
- [86] AZORIN J.-M. Dépression majeure : quels sont les indicateurs de bipolarité ?
L'Encéphale, 2011, *Supplément 3* : S163-S168.

- [87] KAYE N.S. Is your patient bipolar ? The Journal of American Board of Family Practice, 2005, 18 : 271-281.
- [88] PARKER G, FLETCHER K, BARRETT M, *et al.* The impact of detecting bipolar disorder in previously diagnosed unipolar patients at a specialist depression clinic. The Journal of Nervous and Mental Disease, 2011, 199 : 419-422.
- [89] POST R.M. The impact of bipolar depression. The Journal of Clinical Psychiatry, 2005, 66 : 5-10.
- [90] COURTET P, SAMALIN L, OLIÉ E. Les antidépresseurs dans le trouble bipolaire. L'Encéphale, 2011, Supplément 3 : S196-S202.
- [91] Haute Autorité de Santé. HAS. Troubles bipolaires. Guide médecin. ALD 23, 2009, 1-76.
- [92] HANTOUCHE E.G, AZORIN JM, LANCRENON S. Prévalence de l'hypomanie dans les dépressions majeures récurrentes ou résistantes : enquête Bipolact. Annales Médico-Psychologiques, 2009, 167 : 30-37.
- [93] AWAD A.G, RAJAGOPALAN K, BOLGE S.C *et al.* Quality of life among bipolar disorder patients misdiagnosed with major depressive disorder. The Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry, 2007, 9 : 195-202.
- [94] McCOMBS J, AHN J, TENCER T *et al.* The impact of unrecognized bipolar disorders among patients treated for depression with antidepressants in the fee-for-services California Medicaid (Medi-Cal) program : a 6-year retrospective analysis. Journal of Affective Disorders, 2007, 97 : 171-9.
- [95] MITCHELL P.B, GOODWIN G.M, JOHNSON G.F *et al.* Diagnostic guidelines for bipolar depression : a probabilistic approach. Bipolar Disorder, 2008, 10 : 144-152.
- [96] YAZICI O. Unipolar mania : a distinct entity ? Journal of Affective Disorders, 2014, 152-154 : 52-56.
- [97] ABRAMS R, TAYLOR M.A. Unipolar mania : a preliminary report. Archives of General Psychiatry, 1974, 30b : 441-443.

- [98] ABRAMS R, TAYLOR M.A, HAYMAN M.A *et al.* Unipolar mania revisited. *Journal of Affective Disorders*, 1979, 1 : 59-68.
- [99] ANGST J, GROBLER C. Unipolar Mania : a necessary diagnostic concept. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2015, 265 : 273-280.
- [100] THOUMY A.-L, BOUVARD M.-P. Chapitre 11 : Troubles bipolaires et trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité.
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [101] American Psychiatric Association. APA. Troubles habituellement diagnostiqués dans la première enfance, la deuxième enfance ou l'adolescence.
In: American Psychiatric Association – DSM-IV-TR. Manuel diagnostique et statistique des Troubles Mentaux, 4^e édition, texte révisé. Washington DC, 2000. Traduction française par J.-D. GUELFY *et al*, Masson, Paris, 2003, 1120 pages.
- [102] FRANC N, PURPER-OUAKIL D. Chapitre 14 : Troubles bipolaires chez l'enfant.
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [103] BARKLEY R.A. Deficient emotional self-regulation : a core component of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of ADHD and Related Disorders*, 2009, 1 : 5-35.
- [104] JOST F. Chapitre 13 : Diagnostic différentiel entre les troubles bipolaires et les troubles de la personnalité (*borderline*, narcissique, paranoïaque).
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [105] AKISKAL H.S, CHEN S, DAVIS G *et al.* Borderline : an adjective in search of a noun. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 1985, 46 : 41-48.
- [106] BELZEAUX R, AZORIN J.-M. Chapitre 9 : Cyclothymie et tempérament.
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [107] VAN DEN BULKE D, HENRY C. Intérêt de l'analyse du tempérament chez les sujets bipolaires. *L'Encéphale*, 2005, 31 : 207-211.

- [108] GASSAB L, MECHRI A, BACHA M *et al.* Tempéraments affectifs dans les troubles bipolaires et unipolaires : comparaison des profils tempéramentaux et relation avec les caractéristiques cliniques. *L'Encéphale*, 2008, 34 : 477-482.

- [109] AKISKAL H.S, MALLYA G. Criteria for the « soft » bipolar spectrum : treatment implications. *Psychopharmacology Bulletin*, 1987, 23 : 68-73.

- [110] AKISKAL H.S, HIRSCHFELD R.M.A, YEREVANIAN B.I. The relationship of personality to affective disorders : a critical review. *Archives of General Psychiatry*, 1983, 40 : 801-810.

- [111] GAY C. Les troubles bipolaires et autres troubles de l'humeur. *L'Encéphale*, 2008, *Supplément 4* : S130-S137.

- [112] VERDOUX H. Chapitre 50 : Médicaments thymorégulateurs : définition(s).
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).

- [113] GEOFFROY P.A, HENRY C. Chapitre 53 : Prise en charge médicamenteuse des états maniaques et mixtes (recommandations internationales).
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).

- [114] LLORCA P.-M, GOURION D. Chapitre 59 : Antipsychotiques.
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).

- [115] MAURAS T, MASSON M, GAY C. Chapitre 55 : Traitement de maintenance des troubles bipolaires.
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).

- [116] MILLET B, VANELLE J.-M. Surveillance des traitements thymorégulateurs dans le trouble bipolaire. *L'Encéphale*, 2006, cahier 2, 32 : 536-41.

- [117] BOURGEOIS M.-L. Le lithium depuis 1950. *Annales Médico-Psychologiques*, 2014, 172 : 170-172.

- [118] SAMALIN L, LLORCA P.-M. Avis critique sur la place du lithium dans les recommandations professionnelles sur la prise en charge du trouble bipolaire. *Annales Médico-Psychologiques*, 2014, 172 : 177-181.
- [119] MASSON M, DEL CUL A, HENRY C, GAY C *et al.* Chapitre 57 : Lithium : le premier thymorégulateur.
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [120] SAMALIN L, LLORCA P.-M. Chapitre 52 : Recommandations professionnelles fondées sur les preuves : avis critique de l'*evidence-based medicine*.
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [121] SAMALIN L, CHARPEAUD T, GUILLAUME S. Les recommandations professionnelles dans le traitement de la dépression bipolaire. *L'Encéphale*, 2011, *Supplément 3* : S218-S223.
- [122] GEOFFROY P.A *et al.* Traitement du trouble bipolaire en phase maniaque : synthèse critique des recommandations internationales. *L'Encéphale*, 2014.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2013.10.007>
- [123] Haute Autorité de Santé. HAS. Élaboration de recommandations de bonne pratique. Méthode « Recommandations pour la pratique clinique ». Saint-Denis, mise à jour 2016.
- [124] LLORCA P.-M (coordinateur), COURTET P, MARTIN P *et al.* Recommandations formalisées d'experts (RFE). Dépistage et prise en charge du trouble bipolaire : Résultats. *L'Encéphale*, 2010, *Supplément 4* :S86-S102.
- [125] LLORCA P.-M (chef de projet), SAMALIN L, GUILLAUME S, COURTET P. Recommandations Formalisées d'Experts de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie sur le dépistage et la prise en charge du trouble bipolaire : mise à jour 2014. *L'Encéphale*, 2015, 41 : 93-102.
- [126] GEOFFROY P.A, MASSON M, HENRY C. Chapitre 54 : Prise en charge médicamenteuse de la dépression bipolaire (recommandations internationales).

- In* : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [127] PITCHOT W. Indications curative et préventive dans le trouble bipolaire. *Annales Médico-Psychologiques*, 2014, 172 : 173-176.
- [128] COURTET P, GUILLAUME S, SÉNÈQUE M *et al.* Les indications actuelles du lithium : la prévention du risque suicidaire. *Annales Médico-Psychologiques*, 2014, 172 : 182-185.
- [129] FAURE S. Sels de lithium. *Actualités pharmaceutiques*, 2008, 471 : 37-39.
- [130] ADIDA M, McKNIGHT R.F, BUDGE K, *et al.* Profil toxique du lithium : revue exhaustive de la littérature avec méta-analyse des résultats. *Annales Médico-Psychologiques*, 2014, 172 : 212-218.
- [131] SCHOU M. Cinquante ans de traitement par le lithium. *L'Encéphale*, 2000, 26 : 1-6.
- [132] VACHERON-TRYSTRAM M.-N, BRAITMAN A, CHEREF S *et al.* Antipsychotiques et troubles bipolaires. *L'Encéphale*, 2004, 30 : 417-24.
- [133] CADE J.F.J. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Medical Journal of Australia*, 1949, 36 : 349-351.
- [134] SCHOU M, JUEL-NIELSEN N, STRÖMGREN E *et al.* The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1954, 17 : 250-260.
- [135] BOUDEBESSE C, MILHIET V, ETAIN B. Chapitre 46 : Chronobiologie, sommeil et rythmes circadiens dans les troubles bipolaires.
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [136] HOUENOU J, SARRAZIN S. Chapitre 49 : Anatomie et imagerie cérébrales du trouble bipolaire.
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).

- [137] HAFEMAN D.M, CHANG K.D, GARRETT A.S *et al.* Effects on neuroimaging findings in bipolar disorder : an updated review. *Bipolar disorders*, 2012, 14 : 375-410.
- [138] YUCEL K, TAYLOR V.H, McKINNON M.C *et al.* Bilateral hippocampal volume increase in patients with bipolar disorder and short-term lithium treatment. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33 : 361-367.
- [139] DOUKHAN R, TAMOUZA R, LEBOYER M *et al.* Chapitre 44 : Hypothèses immuno-inflammatoires dans le trouble bipolaire.
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [140] AHRENS B, MULLER-OERLINGHAUSEN B. Does lithium exert an independent anti-suicidal effect ? *Pharmacopsychiatry*, 2001, 34 : 132-136.
- [141] Revue Prescrire. Petit manuel de pharmacovigilance et pharmacologie clinique : le syndrome sérotoninergique en bref. *Revue Prescrire*, 2011, 31 (suppl. Interactions médicamenteuses) : 443-444.
Disponible sur <http://www.prescrire.org/fr/101/325/47369/0/positiondetails.aspx>
Page consultée le 25 Mai 2016.
- [142] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit : Lamotrigine. Mis à jour le : 04/12/2013.
- [143] BOWDEN C.L, BRUGGER A.M, SWANN A.C, *et al.* Efficacy of divalproex vs. lithium and placebo in the treatment of mania. *Journal of the American Medical Association*, 1994, 271 : 918-24.
- [144] STAHL S.M. Chapitre 5 : Antipsychotiques.
In : STAHL S.M. Psychopharmacologie essentielle. Bases neuroscientifiques et applications pratiques. Traduction de la 4^e édition américaine. Paris : Lavoisier Médecine Sciences (2015), 608 pages.
- [145] NEAL M.J. Pharmacologie Médicale, 5^e édition. Traduction de la 7^e édition anglaise. Bruxelles : De Boeck Supérieur s.a. (2013), 114 pages.
- [146] VERDOUX H. Chapitre 51 : Pharmaco-épidémiologie des médicaments thymorégulateurs.

- In* : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [147] ROHMER G, GASSIOT A. Place des antipsychotiques atypiques dans le traitement des troubles de l'humeur. L'Encéphale, 2008, *Supplément 6* : S213-S218.
- [148] STAHL S.M. Chapitre 4 : Psychoses et schizophrénie.
In : STAHL S.M. Psychopharmacologie essentielle. Bases neuroscientifiques et applications pratiques. Traduction de la 4^e édition américaine. Paris : Lavoisier Médecine Sciences (2015), 608 pages.
- [149] CIPRIANI A, BARDUI C, *et al.* Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania : a multiple-treatments meta-analysis. The Lancet, 2011, 378 : 1306-1315.
- [150] Haute Autorité de Santé. HAS. Commission de la Transparence. Avis : Abilify ®. 6 Novembre 2013.
- [151] Haute Autorité de Santé. HAS. Synthèse d'avis de la Commission de la Transparence : Xeroquel ® LP. 2013.
- [152] Haute Autorité de Santé. HAS. Commission de la Transparence. Avis : Risperdal ®. 21 Juillet 2010.
- [153] Haute Autorité de Santé. HAS. Commission de la Transparence. Avis : Zyprexa ®. 30 Novembre 2011.
- [154] DERRY S, MOORE R.A. Atypical antipsychotics in bipolar disorder : systematic review of randomised trials. BMC Psychiatry, 2007, 7 : 40.
- [155] ADIDA M, RICHIERI R, MAUREL M, *et al.* Troubles affectifs, antipsychotiques et thymorégulateurs : innovations thérapeutiques. L'Encéphale, 2010, *Supplément 6* : S188-S196.
- [156] AZORIN J.-M, BELZEAUX R, CERMOLACCE M, *et al.* Recommandations sur le traitement des épisodes mixtes dans les *guidelines* actuels. L'Encéphale, 2013, 39 : S185-S187.
- [157] GEDDES J.R, BURGESS S, HAWTON K, JAMISON K.R, GOODWIN G.M. Long-term lithium

- therapy for bipolar disorder : systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Psychiatry*, 2004, *161* : 217-222.
- [158] SACHS G.S, GARDNER-SCHUSTER E.E. Adjunctive treatment of acute mania : a clinical overview, *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 2007, *434* : 27-34.
- [159] MAURAS T, GAILLARD R. Chapitre 25 : Virages de l'humeur.
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [160] MASSON M, GAY C. Chapitre 62 : Vers une personnalisation des stratégies thérapeutiques.
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [161] GUILLAUME S, COURTET P, CHABANNES J.-P, *et al.* Prises en charge, besoins et attentes de patients souffrant de troubles bipolaires I (Étude ECHO – France). *L'Encéphale*, 2011, *37* : 332-338.
- [162] GAY C. Chapitre 63 : Mesures psychoéducatives.
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [163] MILHIET V, YON L, BELLIVIER F. Traitements non pharmacologiques des troubles bipolaires. *Annales Médico-Psychologiques*, 2012, *170* : 667-673.
- [164] MOUCHABAC S. Les troubles de l'humeur bipolaire : rôle et souffrance des proches. *L'Encéphale*, 2011, *37* : 29-31.
- [165] GUT-FAYAND A. Devenir fonctionnel et thérapeutiques psycho-sociales dans le trouble bipolaire. *L'Encéphale*, 2008, *Supplément 4* : S154-S157.
- [166] PETITJEAN F. Les effets de la psychoéducation. *Annales Médico-Psychologiques*, 2011, *169* : 184-187.
- [167] M'BAÏLARA K, GAY C. Chapitre 68 : Famille et troubles bipolaires.
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).

- [168] COURTET P, GUILLAUME S. Enquête sur le vécu des patients bipolaires. L'Encéphale, 2011, 37 : 18-22.
- [169] LE STRAT Y, RAMOZ N, GORWOOD P. Troubles de l'humeur et rythmes biologiques. Annales Pharmaceutiques Françaises, 2008, 66 : 169-174.
- [170] FOSSATI P, CHOUCHA W, MALLET L. Chapitre 61 : Électroconvulsivothérapie et stratégies innovantes de stimulation.
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [171] JAMAIN S. Chapitre 42 : Vulnérabilité génétique et trouble bipolaire.
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [172] LARRIEU P, OLIVIER F, HANROT A. Intérêt de l'adjonction de l'hormone thyroïdienne triiodotyronine (T3) aux antidépresseurs dans le traitement de la dépression : revue de la littérature. Congrès Français de Psychiatrie – European Psychiatry, 2013, 28S : 90-109.
- [173] American Psychiatric Association. APA. Annexe C: Glossaire des termes techniques.
In: American Psychiatric Association – DSM-IV-TR. Manuel diagnostique et statistique des Troubles Mentaux, 4^e édition, texte révisé. Washington DC, 2000. Traduction française par J.-D. GUELFÉ *et al*, Masson, Paris, 2003, 1120 pages.
- [174] GARNIER M, DELAMARE V. Dictionnaire des termes techniques de médecine, 19^e édition. Paris : Librairie Maloine S.A (1976), 1215 pages.
- [175] Sommeil et Médecine Générale. Glossaire.
Disponible sur <http://www.sommeil-mg.net/spip/Glossaire#C>
Page consultée le 23 Août 2016.
- [176] Médicalorama. Élation, Psychiatrie psychologie.
Disponible sur <http://www.medicalorama.com/encyclopedia/12494>
Page consultée le 10 Juillet 2014.
- [177] OLIÉ J.-P. Endophénotypes.

Disponible sur <http://www.ma-schizophrenie.com/schizophrenie/facteurs-predisposants/>

Page consultée le 24 Août 2016.

- [178] CERMOLACCE M, FAKRA E, BELZEAUX R, ADIDA M, AZORIN J.-M. Endophénotypes schizophréniques et bipolaires : le point de vue de la clinique. L'Encéphale, 2012, 38 : S57-S61.
- [179] Université Paris Diderot. Conclusions établies à partir d'études de liaison et d'association.
- [180] JAAFARI N, MARKOVA I. Le concept de l'*insight* en psychiatrie. Annales Médico-Psychologiques, 2011, 169 : 409-415.
- [181] Psychiatrie Infirmière. Psychiatrie, psychopathologie de l'adulte. Mélancolie d'involution.
Disponible sur <http://psychiatriinfirmiere.free.fr/infirmiere/formation/infirmier/pathologie/adulte.htm#mélancolie>
Page consultée le 24 Août 2016.
- [182] Contact Avis Pharmacologique et Pharmaceutique. CAPP. Bulletin d'information du CAPP : Prescription d'électrolytes : millimoles versus milliéquivalents. CAPP-INFO, 2007, 47.
Disponible sur <http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/cappinfo/cappinfo47.pdf>
Page consultée le 27 Mai 2016.
- [183] Institut National d'Études Démographiques. Lexique.
Disponible sur <https://www.ined.fr/fr/lexique/>
Page consultée le 15 Février 2016.
- [184] OrphaSchool. Transmission des maladies génétiques.
Disponible sur <http://www.orpha.net/orphaschool/formations/transmission/ExternData/InfoTransmission-Dreamweaver/Transmission.pdf>
Page consultée le 24 Août 2016
- [185] Institut National de la Statistique et des Études Économiques. Taux d'incidence.

- [186] GINDRE C, SWENDSEN J. Chapitre 24 : Stress et événements de vie chez les patients bipolaires.
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [187] HARDY-BAYLÉ M.-C, BRONNEC C. Jusqu'où la psychiatrie peut-elle soigner ? Paris : Odile Jacob (2003), 256 pages. (Collection Psychologie).

ANNEXE 1

Critères diagnostiques des épisodes thymiques selon le DSM-IV-TR

Tableau A.1 : Critères diagnostiques de l'épisode maniaque selon le DSM-IV-TR. [1, 2, 16]

A.	Période nettement délimitée dans le temps, correspondant à une élévation anormale et persistante de l'humeur. Au moins une semaine (moins si le patient doit être hospitalisé).
B.	En plus de l'élévation de l'humeur, persistance significative d'au moins trois des facteurs suivants (en cas d'euphorie et d'humeur expansive), quatre si l'humeur est seulement irritable : 1. Surestime de soi, idées de grandeur 2. Réduction du besoin de sommeil sans fatigue ressentie 3. Augmentation de la communicabilité ou désir de parler constamment 4. Fuite ou accélération des idées 5. Distractibilité (attention du patient captée par des stimuli sans importance) 6. Accroissement de l'activité orientée vers un but (professionnel, social, sexuel...) ou agitation psychomotrice 7. Engagement excessif dans des activités plaisantes mais à fort potentiel dommageable (sexualité, achat inconsidéré, conduites addictives...)
C.	L'épisode ne répond pas aux critères d'un épisode mixte (association simultanée de signes maniaques et de signes dépressifs)
D.	La sévérité de la perturbation de l'humeur est assez importante pour induire une altération marquée du fonctionnement professionnel, social, interpersonnel, ou pour entraîner une hospitalisation, ou bien on retrouve des caractéristiques psychotiques
E.	L'épisode n'est pas du aux effets d'une substance psychoactive (drogue, médicament,

	sismothérapie...) ou à une affection médicale générale (hyperthyroïdie par exemple)
--	---

Tableau A.2 : Critères diagnostiques de l'épisode hypomaniaque selon le DSM-IV-TR. [2]

A.	Humeur élevée de manière persistante (expansive ou irritable), sur une période nettement délimitée (tous les jours pendant au moins 4 jours).
B.	En plus de l'élévation de l'humeur, persistance significative d'au moins trois des facteurs suivants (en cas d'euphorie et d'humeur expansive), quatre si l'humeur est seulement irritable : 1. Surestime de soi, idées de grandeur. 2. Réduction du besoin de sommeil sans fatigue ressentie. 3. Augmentation de la communicabilité ou désir de parler constamment. 4. Fuite ou accélération des idées. 5. Distractibilité (attention du patient captée par des stimuli sans importance). 6. Accroissement de l'activité orientée vers un but (professionnel, social, sexuel...) ou agitation psychomotrice. 7. Engagement excessif dans des activités plaisantes mais à fort potentiel dommageable (sexualité, achat inconsidéré, conduites addictives...).
C.	Des modifications irréfutables du fonctionnement du patient par rapport aux périodes asymptomatiques accompagnent l'épisode.
D.	La modification de l'humeur doit être nettement visible pour l'entourage.
E.	La gravité des symptômes n'est pas assez importante pour conduire à une hospitalisation ou pour modifier profondément le fonctionnement socio-professionnel du patient. Il n'y a pas de caractéristiques psychotiques.
F.	L'épisode n'est pas dû aux effets d'une substance psychoactive (drogue, médicament, sismothérapie...) ou à une affection médicale générale (hyperthyroïdie, par exemple).

Tableau A.3 : Critères diagnostiques de l'épisode dépressif majeur selon le DSM-IV-TR. [2, 16]

A.	Au moins cinq des symptômes suivants doivent avoir été présents simultanément au cours d'une période de deux semaines et avoir représenté une modification par rapport à l'humeur antérieure. Au moins un de ces symptômes est soit une humeur dépressive, soit une perte de l'intérêt ou du plaisir 1. Humeur dépressive présente quasi-quotidiennement, toute la journée, signalée par le sujet ou visible par autrui. Traduite parfois par une irritabilité chez l'enfant ou l'adolescent. 2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour quasiment toutes les activités, de façon quasi-quotidienne et continue, là aussi signalée par le sujet ou visible par les autres. 3. Variation de poids importante en l'absence de régime, ou variation de l'appétit, quasi-quotidiennement. (chez l'enfant : absence de prise de poids physiologiquement attendue) 4. Modification du temps de sommeil (insomnie ou hypersomnie) presque tous les jours. 5. Ralentissement ou agitation psychomoteur quasi-quotidien, exprimé par le patient comme un ralentissement intérieur ou au contraire une fébrilité, et visible par l'entourage. 6. Perte d'énergie, fatigue, quasi-quotidiennement 7. Dévalorisation, culpabilité excessives ou inappropriées, parfois délirantes, presque tous les jours. 8. Difficulté de concentration, de prise de décision, quasi-quotidiennement, et exprimée par le patient ou visible pour autrui. 9. Pensées récurrentes de mort : peur de mourir, idées suicidaires sans plan précis, élaboration d'un
----	---

	plan précis pour mourir, tentative de suicide.
B.	Le tableau clinique ne correspond pas à ceux d'un épisode mixte.
C.	Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une dégradation du fonctionnement socio-professionnel ou personnel.
D.	Les symptômes ne sont pas liés à la prise d'une substance (médicament, drogue...) ou à une affection médicale générale.
E.	Un deuil n'explique pas les symptômes, c'est-à-dire qu'après le décès d'un proche, les signes persistent plus de deux mois, ou s'accompagnent d'une dévalorisation, d'idées suicidaires, d'un ralentissement psychomoteur ou d'une altération marquée du fonctionnement, et parfois de symptômes psychotiques.

Tableau A.4 : Critères diagnostiques de l'épisode mixte selon le DSM-IV-TR. [2]

A.	Les critères sont réunis à la fois pour un épisode dépressif majeur (sauf la durée) et pour un épisode maniaque, pendant au moins une semaine et quasi-quotidiennement.
B.	L'altération de l'humeur est assez marquée pour entraîner des modifications délétères dans le fonctionnement socio-professionnel ou pour nécessiter une hospitalisation ; ou bien on retrouve des caractéristiques psychotiques.
C.	Les symptômes ne sont pas en lien avec la prise d'une substance psychoactive (médicament, drogue) ou à une pathologie.

ANNEXE 2

Tableau récapitulatif de la surveillance des traitements thymorégulateurs conventionnels

Thymo-régulateurs	Bilan préthérapeutique	Concentrations plasmatiques recommandées	Surveillance clinique	Surveillance biologique	Interactions médicamenteuses à prendre en compte
Lithium	Examen clinique : poids, périmètre ombilical ; dosage plasmatique : créatinine, urée, TSH, T4 libre, glycémie à jeun, BES, NFS ; protéinurie ; ECG ; femme en âge de procréer : bêta-HCG	Lithiémie minimale efficace : entre 0,5 et 0,8 meq/l ; Surveillance : 1 /semaine le premier mois, 1 /mois le premier trimestre, puis 1 /deux mois	Poids ; troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), la sédation, goitre thyroïdien, hypothyroïdie sensation de soif, polyurie, manifestations cutanées	Au minimum chaque année : NFS ; BES ; Ca, glycémie ; créatinine, urée plasmatique, protéinurie, TSH	Augmentation de la lithiémie : AINS, carbamazépine, diurétiques, IEC, antagonistes de l'angiotensine II et neuroleptiques
Divalproate, valproate de sodium, valpromide	Examen clinique : poids, périmètre ombilical ; dosage plasmatique : fonctions hépatiques NFS, plaquettes, temps de saignement, bilan de coagulation (TP)	Concentration sérique minimale : 40-50 mg/l	Poids, fonction hépatique : asthénie, anorexie, abattement, somnolence, douleurs abdominales pancréatite, alopécie, somnolence	Bilan hépatique : après 1 mois puis tous les 6 mois NFS + plaquettes, temps de saignement et bilan de coagulation, TP à 15 jours et en fin de traitement	Augmente les concentrations de lamotrigine, carbamazépine, phénobarbital, primidone
Carbamazépine	Examen clinique : ECG ; dosage plasmatique : NFS, bilan hépatique	Concentrations sériques : entre 4 et 12 g/ml (soit 17 à 50 mcml/l). Rythme mensuel : 6 mois puis 1 /6 mois	Fièvre, angine processus infectieux, éruptions cutanées	NFS, bilan hépatique 1 /semaine le premier mois puis en cas de signe d'appel	Induction enzymatique, psychotropes : diminution des concentrations plasmatiques du clonazépam, halopéridol, olanzapine, rispéridone, méthadone. Contre-indication avec les IMAO, clozapine
Lamotrigine	Examen clinique	Variation interindividuelle des concentrations plasmatiques	Examen cutané attentif pendant les 8 premières semaines	Bilan de coagulation si fièvre + manifestations cutanées	Acide valproïque : risque accru de manifestations cutanées graves

BES : bilan électrolytique sanguin ; NFS : numération formule sanguine ; TP : taux de prothrombine ; Ca : calcium plasmatique ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; IMAO : inhibiteurs de la monoamine oxydase.

Tableau A.5 : Bilans et surveillance cliniques et biologiques recommandés pour l'utilisation des principaux thymorégulateurs. [106]

ANNEXE 3

Méthode de caractérisation de la balance bénéfice-risque [78]

La notion de balance bénéfice-risque (appelée également index thérapeutique)

permet de prendre en compte à la fois les effets thérapeutiques et les effets indésirables de chaque molécule lors de la prise en charge des épisodes maniaques, dépressifs caractérisés et pour le traitement de maintenance du trouble bipolaire. La méthode de calcul de l'index thérapeutique est adaptée à la méthode utilisée pour le calcul de l'index thérapeutique de l'*Impression Clinique Globale*. Une catégorisation de l'effet thérapeutique et de la tolérance a été définie. Les catégories d'efficacité sont :

- note ≥ 7 pour la catégorie « effet thérapeutique important »
- note 4, 5 ou 6 pour la catégorie « effet thérapeutique modéré »
- note 1, 2 ou 3 pour la catégorie « effet thérapeutique minime »
- note 0 pour la catégorie « effet thérapeutique nul ou aggravation »

Les catégories de tolérance sont :

- note ≥ 7 pour la catégorie « aucun effet secondaire »
- note 4, 5 ou 6 pour la catégorie « effets secondaires n'interférant pas significativement avec le fonctionnement du patient »
- note 1, 2 ou 3 pour la catégorie « effets secondaires interférant significativement avec le fonctionnement du patient »
- note 0 pour la catégorie « effets secondaires dépassant l'effet thérapeutique »

Ces catégories peuvent être résumées dans un tableau croisé. Les résultats pour chaque molécule vont de 0.25 (contre-indication de la molécule : effets indésirables > effets thérapeutiques) à 4 (molécule avec effet thérapeutique important, sans effet secondaire).

Note efficacité	Note tolérance			
	≥ 7	4, 5 ou 6	1, 2 ou 3	0
≥ 7	4	2	1,33	1
4, 5 ou 6	3	1,5	1	0,75
1, 2 ou 3	2	1	0,67	0,5
0	1	0,5	0,33	0,25

Tableau A.6 : Catégories de l'index thérapeutique. [78]

Ces résultats permettent de schématiser l'index thérapeutique des différentes molécules étudiées :

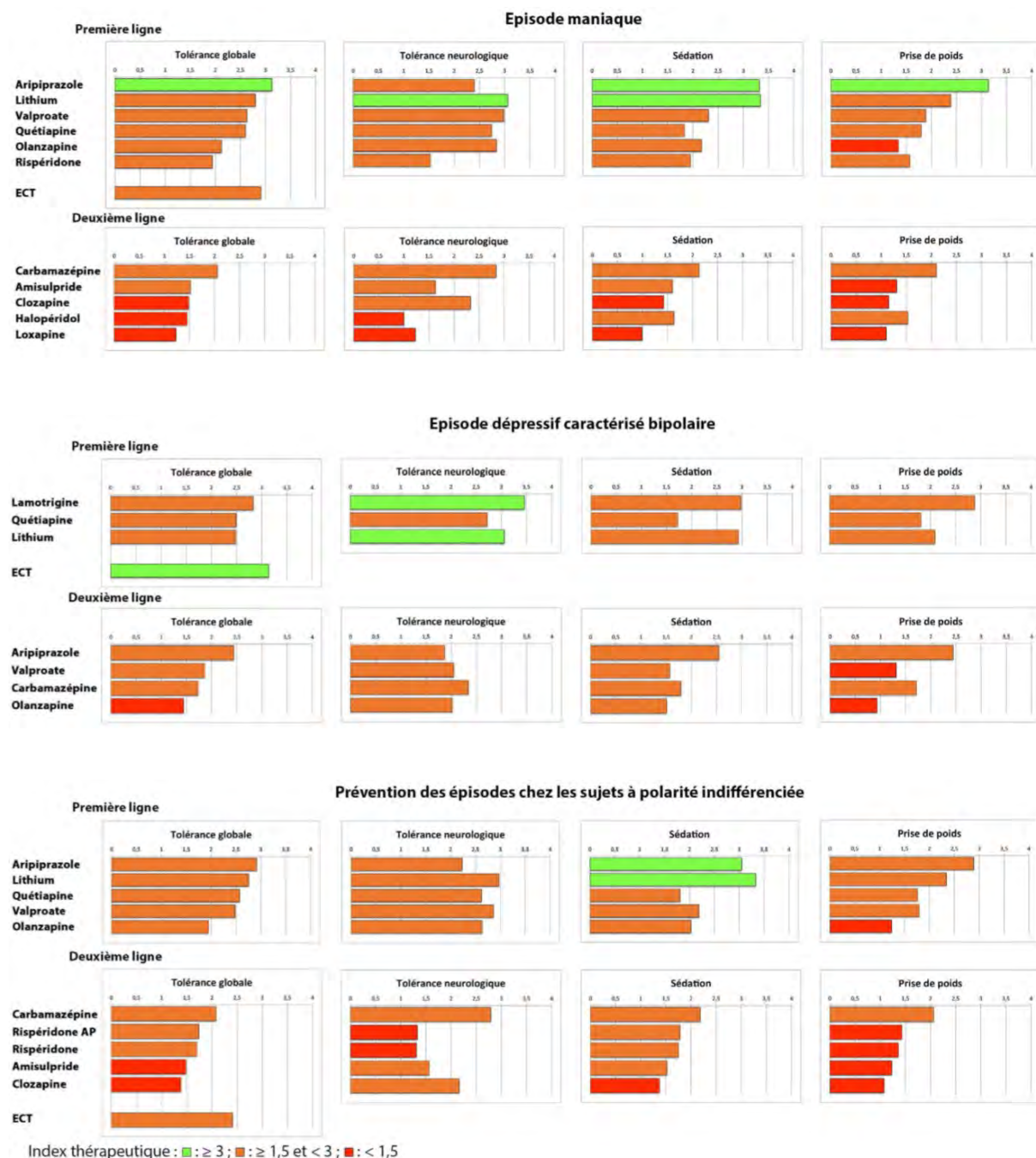


Figure A.1 : Gradation des molécules en fonction de leur index thérapeutique. [78]

RESUME en Français

Les troubles bipolaires représentent une pathologie psychiatrique affectant l'humeur du sujet. Fréquents, chroniques, aux étiologies multifactorielles, ils se caractérisent par l'alternance de deux phases thymiques de polarité opposée : la manie et la dépression. Constaté depuis l'Antiquité, le concept de trouble bipolaire actuel ne date pourtant que du XIX^e siècle, avec l'apparition de la « maladie maniaco-dépressive » de Kraepelin. L'hétérogénéité clinique de l'affection conduit à s'interroger sur la validité des classifications. Le recouvrement symptomatologique avec les autres entités psychiatriques limite le dépistage précoce et la mise en place d'un traitement adapté. L'enjeu de la médecine est d'améliorer le délai de reconnaissance du trouble et de s'orienter vers des thérapies individualisées pour une efficacité des traitements et une alliance thérapeutique optimales.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : troubles bipolaires, diagnostics différentiels, spectre bipolaire, lithium, pharmacothérapie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier, Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
235, Chemin des Maraîchers
31062 Toulouse Cedex 04

Directeur de Thèse : Professeur GAIRIN Jean Edouard