

ANNEE : 2023

THESE 2023 TOU3 2120

THESE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Léa RAMOS

Le 13 décembre 2023

LES TROUBLES BIPOLAIRES, STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES ET SUIVI À L'OFFICINE

Directeur de thèse : GUIARD Bruno

1. JURY

Président : Monsieur le professeur Bruno GUIARD
1er assesseur : Madame le docteur Émilie JOUANJUS
2ème assesseur : Madame le docteur Monique CHARPIN

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques
de la Faculté de santé
au 08 mars 2023

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUTMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique

REMERCIEMENTS

À Monsieur le professeur Bruno Guiard, mon président et directeur de thèse

Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez tout de suite porté à mon travail, pour vos précieux conseils, votre engagement et votre confiance. Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance et mon profond respect.

À Madame le docteur Émilie Jouanjus, membre du jury

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

À Madame Monique Charpin, membre du jury et ancienne titulaire

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à juger ce travail. Merci de m'avoir transmis votre passion pour ce métier, merci pour tous ces moments de qualité, pour votre patience et votre pédagogie.

À tout le reste de l'équipe de la Pharmacie Saint Aubin, et plus particulièrement à Laura

Un grand merci de m'avoir accueilli parmi vous et d'avoir participer à ma formation. Vous avez embelli mes années d'étude. Merci d'être qui vous êtes, merci pour tout.

À la titulaire Madame Patricia Jourdan et à toute l'équipe de la Pharmacie Toulouse Montaudran

Merci de m'avoir transmis vos précieux conseils tout au long de mon stage, cela m'a permis de parfaire ma formation et d'acquérir les aptitudes nécessaires pour exercer ce beau métier.

À mes rencontres amicales pharmaceutiques

Et je pense à vous Alphonse, Adam, Julie, Léa, Malika... Vous avez égayé ce long parcours, merci pour tous ces moments de partage, de révision intense et de rire.

À toutes les autres rencontres

Notamment Léa et Jade avec qui j'ai partagé des moments extraordinaires, merci encore.

À Manon Moysset, mon amie de longue date

Une vie étudiante riche en soirée et en anecdote grâce à toi, merci pour tous ces moments inoubliables.

A mon acolyte, mon compagnon de vie, le père de mon enfant, Arnaud

Merci pour ta patience et ton soutien dans tous ces moments de doute et de découragement. Depuis ma troisième année tu m'épaules et crois en moi plus que personne, avec tout mon amour merci pour tout.

A ma famille, Papa, Maman, Anthony et Émilie

Merci pour votre amour, votre soutien et votre présence à mes côtés pendant tout mon cursus. Vous avez toujours cru en moi et encore merci pour cela.

Un petit mot en particulier pour ma maman et ma sœur, vous êtes mon pilier sans vous rien de tout cela n'aurait été pareil, je suis tellement reconnaissante de tout ce que vous avez fait pour moi, merci de m'avoir toujours guidé dans la bonne direction. Cette réussite est la vôtre.

A ma grand-mère, Denise

Merci d'avoir été le refuge de travail idéal, de m'avoir chouchouté à chaque période difficile et d'avoir toujours cru en moi avec tant de fierté.

A Jean-Philippe, Florian Théo et Elian

Vous faites partie de moi, de ma famille. Merci pour tous ces moments de partage, de rire et de joie tout au long de mes études.

À ma belle-famille, et en particulier à ma belle-mère Nathalie Puges

Merci pour ton soutien et toute l'aide que tu m'apportes au quotidien. Et merci à tous les autres membres de la famille.

À tous les autres Clara, Yoann, Leïla, Hanna et à tous ceux que j'ai pu oublié

Et bien-sûr à ma petite fille, Ana

Toutes ces heures de travail avec toi qui grandissait en moi, aujourd'hui tu as fait 9 mois et c'est dans ton sourire que j'ai trouvé la motivation et la force de finir ce beau projet. Je te dédis ce travail, ma plus grande fierté, mon trésor, mon amour de petite fille.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	8
I. TROUBLES BIPOLAIRES	9
A. DEFINITION ET SYMPTOMATOLOGIE.....	9
B. ETIOLOGIE	11
C. PHYSIOPATHOLOGIE.....	15
1. Accès maniaque	15
2. Accès dépressif.....	16
3. Anomalies structurales cérébrales	16
D. CLASSIFICATION	17
1. Les différentes formes de la maladie	17
2. La classification officielle psychiatrique	19
a. DSM-V	19
b. CIM-11	20
E. EPIDEMIOLOGIE	21
1. Prévalence.....	21
2. Retard au diagnostic.....	21
F. ÉTABLIR LE DIAGNOSTIC	22
G. EVOLUTION ET PRONOSTIC	26
1. Les complications	27
a. Le risque de suicide.....	27
b. Prévention du risque suicidaire	28
c. Les autres complications.....	28
2. Les comorbidités	28
H. RÉPERCUSSIONS	30
II. STRATEGIE THÉRAPEUTIQUE	31
A. PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE	31
1. Les recommandations	31
a. Stratégie thérapeutique de l'épisode maniaque aigu :.....	32
b. Stratégie thérapeutique de l'épisode dépressif aigu :	32
c. Stratégie thérapeutique au long cours :	33
2. Les médicaments stabilisateurs de l'humeur	36
a. Le lithium	36
b. Les antiépileptiques	41
c. Les neuroleptiques atypiques	44
3. Les antidépresseurs.....	45
4. Les anxiolytiques	48
B. PRISE EN CHARGE NON MÉDICAMENTEUSE.....	50
1. Electroconvulsivothérapie (ECT).....	50
2. Psychothérapies	51
a. Thérapie cognitive et comportementale (TCC).....	51
b. Thérapie interpersonnelles et d'aménagement des rythmes sociaux (TIPARS)	51
3. Éducation thérapeutique du patient et des proches	52
4. Importance de la famille et de l'entourage du patient	53

III. LE SUIVI DU PATIENT BIPOLAIRE À L'OFFICINE	56
A. RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE	56
B. LA PLACE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT BIPOLAIRE	57
1. <i>Lien patient-pharmacien</i>	58
a. Avec le patient	58
b. Avec les aidants	58
2. <i>Notion d'observance thérapeutique</i>	59
3. <i>Les conséquences de la non-observance</i>	61
a. Perte de chance pour le patient	61
b. Cout économique	61
4. <i>La place du pharmacien d'officine dans cette alliance thérapeutique</i>	61
C. PRÉSENTATIONS DE TROIS OUTILS VISANT À AMÉLIORER LE SUIVI DU PATIENT	62
1. <i>Fiche d'aide à la délivrance (Annexe 3)</i>	62
2. <i>Livrets d'informations sur le carbonate de lithium et le divalproate de sodium</i>	63
CONCLUSION	66

INTRODUCTION

Le trouble bipolaire (TB) est une maladie psychiatrique chronique caractérisée par des troubles récurrents de l'humeur. Ces troubles se manifestent sous forme d'alternance d'épisode maniaque, hypomaniaque, dépressif ou mixte. Il fait partie des dix pathologies les plus invalidantes par l'organisation mondiale de la santé (OMS). En France, la prévalence est estimée de 1 à 2,5 % de la population. Cela constitue un enjeu majeur de santé publique car c'est une pathologie sous-diagnostiquée et insuffisamment traitée. En moyenne, il faut entre 8 et 10 ans avant qu'un diagnostic soit posé et qu'un traitement soit mis en place.

La prise en charge des troubles bipolaires est complexe. L'adhérence du patient au traitement est bien souvent trop faible et les risques qui en découlent sont importants car c'est aujourd'hui la deuxième pathologie la plus suicidogène après l'anorexie mentale. La prise d'un traitement stabilisateur de l'humeur est essentielle pour diminuer ce risque et améliorer les symptômes.

Lors de mon stage au Centre hospitalier de Marchant dans le cadre de l'externat de pharmacie, j'ai pu être en contact avec des patients atteints de trouble bipolaire et j'ai remarqué que beaucoup d'hospitalisation étaient dues à des ruptures de traitement qui entraînaient une rechute thymique. C'est ainsi que j'ai pris conscience de l'importance de l'adhérence thérapeutique, et je me suis donc demandée comment en tant que pharmacien d'officine on pouvait accompagner ces patients au mieux et augmenter leur niveau d'observance dans le but de réduire les évolutions défavorables de la maladie.

De ce fait, dans ce travail nous présenterons dans un premier temps la pathologie et ses généralités : la symptomatologie, les étiologies, la physiopathologie, la classification, l'épidémiologie, le diagnostic et les possibles évolutions.

Puis nous parlerons des différentes stratégies thérapeutiques en commençant par l'approche pharmacologique avec les molécules thymorégulatrices mais aussi les autres traitements possibles. Ensuite nous verrons les traitements non médicamenteux avec l'électroconvulsivothérapie, les psychothérapies et l'éducation thérapeutique.

Pour finir, dans une troisième partie nous aborderons le rôle et la place du pharmacien d'officine dans le suivi de cette pathologie et je vous présenterai différents outils qui ont été pensés et réalisés par moi-même afin d'aider à la fois dans la dispensation du traitement par les équipes officinales mais aussi afin d'éduquer le patient sur sa pathologie et l'impliquer dans la prise de son traitement dans le but de renforcer cette adhérence thérapeutique.

I. TROUBLES BIPOLAIRES

A. DEFINITION ET SYMPTOMATOLOGIE

L'humeur reflète un état de naturellement variable. En effet en tant qu'être humain nous faisons tous l'expérience de différents états ou émotions dont le bonheur, la tristesse ou encore la colère. Ces changements sont tout à fait normaux et répondent à des événements de vie. Cependant, il peut arriver que ces émotions soient extrêmes et démesurées vis-à-vis des événements qui les déclenchent. Par exemple, un excès de colère ou d'anxiété peut entraîner une détresse ou une déficience notable avec un impact important sur le fonctionnement de l'individu au quotidien. Cela est souvent le résultat d'un **trouble de l'humeur**.

Il existe deux groupes principaux de troubles de l'humeur : les troubles dépressifs unipolaires dans lesquels il est retrouvé un abaissement de l'humeur, caractérisé par une diminution des forces mentales et physiques, et les troubles bipolaires, objet de ce manuscrit de thèse.

Le trouble bipolaire est une maladie psychiatrique qui est dite « cyclique ». Elle se caractérise par des épisodes maniaques (et/ou hypomaniaques), des épisodes dépressifs caractérisés, des épisodes mixtes. Le tout entrecoupé par des périodes d'humeur normale, euthymiques. (1)

Le trouble bipolaire est une maladie épisodique permanente avec une évolution variable qui peut souvent entraîner des troubles fonctionnels et cognitifs ainsi qu'une réduction de la qualité de vie.

C'est une maladie chronique qui nécessite, non seulement un traitement aigu pour la gestion des épisodes thymiques, mais également des approches pharmacologiques et psychologiques pour la prévention d'autres épisodes. (2)

Nous allons définir les différents épisodes qui composent ce trouble.

Les épisodes dépressifs

Un épisode dépressif a des caractéristiques typiques de la dépression majeure. Les patients souffrant de ce trouble présentent une humeur dépressive et/ou une perte d'intérêt ou de plaisir. Ils se replient sur eux-mêmes et peuvent développer des idées suicidaires.

Cliniquement, on retrouve donc différents symptômes tels qu'un(e) :

- Humeur dépressive pendant la majeure partie de la journée
- Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir dans toutes ou presque toutes les activités pendant la majeure partie de la journée

- Gain ou perte de poids ou diminution ou augmentation de l'appétit significatif (> 5%)
- Insomnie (souvent insomnie de maintien du sommeil) ou hypersomnie
- Agitation ou ralentissement psychomoteur observés par des tiers (non auto-déclarés)
- Fatigue ou manque d'énergie
- Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée
- Aptitude à penser ou à se concentrer diminuée ou indécision
- Pensées de mort ou de suicide récurrentes, une tentative de suicide, ou planification suicidaire spécifique
- Les caractéristiques psychotiques sont plus fréquentes dans la dépression bipolaire que dans la dépression unipolaire. (3)

Les épisodes maniaques

Les épisodes maniaques correspondent à une période où l'état émotionnel est tel que l'individu possède une estime de soi exagérée voire mégalomane, une irritabilité accrue, une hyperactivité et un besoin de sommeil diminué. (4)

L'humeur à proprement parlé est euphorique, expansive avec un optimisme à toute épreuve. Le sujet présente un enthousiasme permanent et non sélectif. Il se perçoit comme un individu d'exception avec le sentiment d'être surpuissant, invincible. Il est capable d'entreprendre des projets grandioses tels que créer une entreprise, écrire un roman ou encore composer une œuvre musicale. On parle d'hyperesthésie affective, c'est-à-dire une augmentation de l'amplitude des émotions. L'hyposensorialité est aussi ajoutée au tableau clinique, le patient perçoit avec plus d'acuité les couleurs, les sons, les odeurs, les goûts et les sensations corporelles. (5)

En phase maniaque, les patients sont infatigables et s'engagent de manière excessive et impulsive dans des activités plaisantes, à haut risque (ex. : le jeu, les sports extrêmes, la promiscuité sexuelle) sans se rendre compte des risques potentiels. Les symptômes sont si graves que les sujets ne peuvent pas remplir le rôle qui est le leur (activité professionnelle, école, entretien de la maison). Des investissements imprudents, des dépenses inconsidérées et d'autres choix personnels peuvent avoir des conséquences irréparables.

Il existe des signes cliniques caractéristiques chez ces sujets. Ils sont exubérants et extravagants ou habillés de vêtements voyants et colorés ; ils ont souvent des manières autoritaires, et sont logorrhéiques. Les patients peuvent faire des associations sonores (de nouvelles pensées sont déclenchées par les sons des mots plutôt que par leur sens). L'attention est labile, le patient passe en permanence d'un thème à un autre ou d'une action à une autre. Cependant, il a tendance à penser qu'il n'a jamais été en si bonne forme.

Le déni des troubles et l'augmentation de la capacité à mener des actions conduisent souvent à un comportement intrusif et peuvent être une association dangereuse. Des conflits relationnels apparaissent et le patient peut avoir le sentiment d'être persécuté ou traité injustement. Par conséquent, les patients peuvent être dangereux pour eux-mêmes ou pour d'autres personnes. L'accélération de l'activité mentale est ressentie comme une accélération de la pensée par le patient et est vue comme une fuite des idées par le médecin.(3)

Cette phase dure au moins une semaine. (5)

L'Hypomanie

L'hypomanie est une forme atténuée de la manie. Elle est caractérisée par une augmentation de l'humeur, un état euphorique sans rapport avec un contexte particulier, et une excitation psychologique et physique. C'est l'intensité de la symptomatologie qui permet de les distinguer, en effet l'hypomanie est plus atténuée, moins invalidante et le plus souvent compatible avec les activités socio-professionnelles. (5)

Les épisodes mixtes

Un épisode de manie ou d'hypomanie est dit « mixte » si plus de trois symptômes dépressifs sont présent au cours d'une grande partie de l'épisode. Cette pathologie a un pronostic plus défavorable qu'un épisode maniaque ou dépressif pur. En effet, le risque de suicide est particulièrement élevé. (3)

La phase euthymique

Cela décrit un état d'humeur relativement stable, dans lequel la personne n'est ni hypomaniaque, ni maniaque, ni dépressive.

Ainsi, la manie et l'hypomanie constituent la signature et les caractéristiques les plus reconnaissables du trouble bipolaire mais pour autant, la dépression est sa manifestation clinique la plus fréquente. (6)

De plus, la dépression bipolaire est associée à un risque suicidaire élevé ainsi qu'à une morbidité et une mortalité plus élevées que la manie bipolaire. (7)

B. ETIOLOGIE

Les facteurs étiopathogéniques impliqués dans le déclenchement et l'évolution des TB sont encore mal connus. En revanche, la synthèse des connaissances actuelles indique qu'il s'agit d'une pathologie complexe, faisant intervenir des facteurs génétiques, environnementaux avec également une cause neuro-développementale.

De plus, cela implique certainement des perturbations profondes des rythmes circadiens, des mécanismes immuno-inflammatoires dans les “poussées” aiguës et une neurotoxicité progressive d’origine multifactorielle. (8)

Rôle des évènements de vie stressants

Les récurrences de la maladie sont souvent précipitées suite à des évènements de vie marquants voire traumatisants : naissance, perte d’un proche, déménagements, séparations, changements d’emploi. En somme, tout ce qui est une source de stress et qui va potentiellement perturber le quotidien, les habitudes du malade. La consommation d’alcool et de substances toxiques voire stupéfiantes, notamment le cannabis, serait aussi des catalyseurs. Il faut toutefois rester prudent et ne pas confondre coïncidence dans le temps et relation de cause à effet.

Au fur et à mesure, ces bouleversements de vie pourraient avoir un impact croissant au cours de l’histoire de la maladie. En psychiatrie, cela se nomme la théorie de l’embrasement ou théorie de « Kindling » introduite par Robert Post dans les années 1980. Cette théorie suggère qu’au fil du temps, des évènements de moindre importance déclencherait des épisodes de plus en plus facilement jusqu’à ce que ces épisodes se déclenchent spontanément. (9)

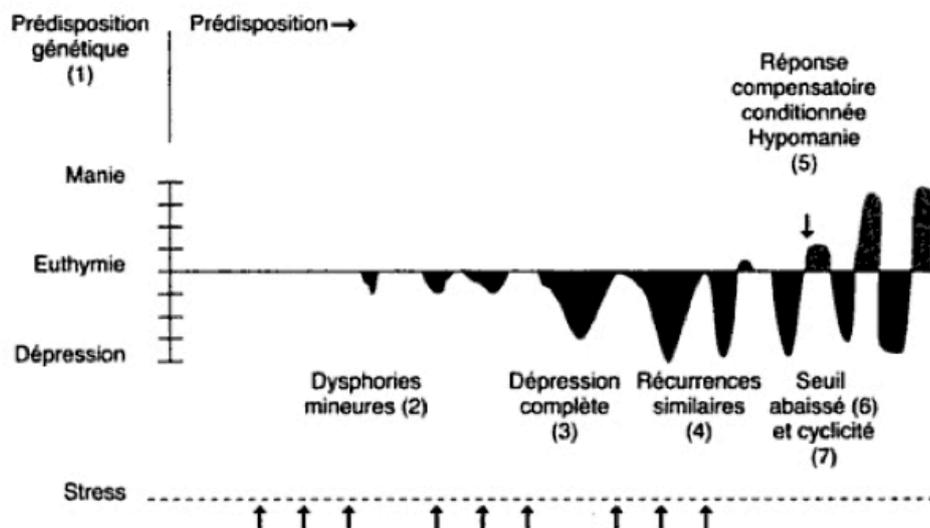


Figure 1 : Modèle de Kindling

Hypothèse génétique

Des études sur l’agrégation familiale menées sur des jumeaux et des enfants adoptés ont montré l’existence de facteurs de vulnérabilité génétique dans le développement et l’évolution de la maladie. En effet, le risque de développer une maladie bipolaire est multiplié par 5 à 10 lorsqu’un parent du premier degré est atteint. De même, le risque est plus élevé pour des jumeaux identiques (40 à 70% de concordance) que pour des « faux

jumeaux ». Cela va dans le sens d'une transmission au moins partiellement génétique du trouble. En revanche, entre deux jumeaux identiques la concordance n'est pas de 100%, c'est-à-dire, que si l'un est atteint l'autre ne l'est pas toujours, qu'ils soient élevés ensemble ou non, cela infirme l'hypothèse d'un gène unique de transmission simple. Il est ainsi admis que plusieurs gènes de vulnérabilité interviennent et on parle donc de maladie à « hérédité complexe ». (10) En effet de nombreux locis génétiques semblent impliqués dans les TB, le premier a été observé en 1987 sur le bras court du chromosome 11. Depuis, une association a été établie entre 30 gènes et la maladie. (11)

L'étude la plus importante de ces dernières décennies sur le sujet est nommée GWAS c'est une étude d'association pangénomique qui fut réalisé en 2019 et qui inclus 20 000 patients bipolaires et 31 000 sujets sains. Elle a pu mettre en évidence 30 gènes impliqués dans la maladie dont la confirmation d'une dizaine de gènes identifiés également dans de précédentes études. On retrouve :

- CACNA1C : gène de la sous unité (SU) alpha-1C des canaux calciques, lié au transport des ions calcium au travers de la membrane cellulaire
- ANK3 (Ankyrin-3) : gène lié aux protéines de plasticité synaptique
- TRANCHE 1 (tetratricopeptide repeat and ankyrin repeat containing 1) : gène codant pour une protéine du système nerveux
- NCAN (neurocan) : gène codant pour une protéine de la matrice extracellulaire
- ODZ4 (teneurin-4) : gène codant pour une protéine liée au développement des connexions synaptiques
- FAD2 (désaturase-2) : gène impliqué dans le métabolisme des acides gras
- TIGE2, ZNF592 et GRIN2A : gène codant pour des protéines liées au développement du système nerveux

De plus, on retrouve également des changements épigénétiques chez les patients bipolaires, des méthylations anormales de l'ADN ou des modifications des histones, cela module l'expression des gènes sans changer la structure de l'ADN. Ces changements sont généralement médiés par des facteurs environnementaux notamment au début de la vie. (12)

Hypothèse neuro développementale

Des études suggèrent l'existence d'une vulnérabilité neurologique au TB dès les phases précoces de développement. Cela pourrait être le fruit de l'hérédité ou bien d'anomalies du développement neurologique (imputables, par exemple, à des incidents minimes survenus pendant la grossesse).

En effet, il a été mis en évidence des perturbations neurologiques chez certains patients telles que des anomalies cérébrales minimes observées lors d'exams d'imagerie cérébrales. (10)

Deux méta-analyses récentes (l'une, structurale ; l'autre, fonctionnelle) concluent clairement à l'existence d'anomalies de la substance grise au niveau de régions corticales impliquées dans la régulation des émotions ainsi qu'à une hyperactivation des régions

limbiques ventrales qui interviennent également dans la régulation des émotions et la genèse des réponses à des stimuli émotionnels. (13) Ces hyperactivations neuronales entraînent un déséquilibre entre les transmissions excitatrices dopaminergiques et les transmissions inhibitrices gabaergiques. (14)

De plus, les facteurs environnementaux viennent se superposer à une prédisposition génétique et aux changements épigénétiques. En effet, le stress de la petite enfance joue un rôle important dans l'apparition et l'évolution de la maladie. Chez les personnes ayant subis des traumatismes durant leur enfance, tels que des violences physiques, psychologiques, sexuelles ou encore de la négligence physique et/ou émotionnelle, des études ont démontrées que le risque de développer un TB était plus important et que son évolution était plus grave. (12)

Hypothèse neuropsychologique

La psychologie cognitive étudie le cerveau humain comme un processeur et s'intéresse donc aux processus mentaux, c'est-à-dire aux mécanismes de mémorisation, de raisonnement, etc... Cela permet d'identifier un certain nombre de « dysfonctionnements du traitement des pensées » chez les sujets présentant des TB. Cette approche a permis d'ouvrir le champ des thérapies comportementales et cognitives. (10)

Des atteintes cognitives sont retrouvées chez les patients bipolaires et pourrait constituer une « marque » de vulnérabilité. Elles concernent différents domaines, notamment la mémoire verbale et les fonctions exécutives. Ces déficits cognitifs persistent en période euthymique.

Cependant, il faut être prudent car une partie de ces déficits pourrait également être une conséquence de la maladie. En effet, un épisode thymique en particulier l'épisode maniaque entraîne une neurotoxicité, cela cause des dommages irréversibles au cerveau et porte atteinte à son intégrité cognitive. (15)

Hypothèse des biomarqueurs circadiens

De nombreuses données cliniques, biologiques et physiologiques établissent l'existence d'anomalies des rythmes circadiens chez les patients bipolaires euthymiques ainsi que chez les sujets à risque. Ainsi, ces anomalies peuvent représenter potentiellement des marqueurs pertinents pour l'exploration des mécanismes physiopathologiques des TB.

Les biomarqueurs circadiens les mieux répliqués, témoins de cette vulnérabilité aux TB sont les anomalies qualitatives et quantitatives du sommeil, les anomalies de la sécrétion de la mélatonine ou du cortisol et les irrégularités du cycle veille-sommeil. Certains de ces marqueurs peuvent être présents dans les stades précoces ou avant-coureurs des TB, puisqu'on les retrouve chez des enfants sains nés de parents souffrant de cette pathologie. (16)

Des études génétiques mettent en évidence la contribution des gènes « horloge » dans la prédisposition aux TB. Le patient bipolaire est de chronotype dit « du soir ». (12)

Hypothèse immuno-inflammatoire

Ce domaine de recherche fournit des pistes très encourageantes pour avancer dans la compréhension des mécanismes étiopathogéniques impliqués dans la maladie. Il a été mis en évidence des taux élevés de cytokines circulantes (en particulier IL-6 et CRP) au cours des épisodes dépressifs et maniaques. Aussi, certains mécanismes impliquant certaines cytokines neurotoxiques permettent de rendre compte des déficits cognitifs associés aux TB. (17)

En résumé. L'étude des déterminants physiopathologiques des troubles bipolaires fait appel à des domaines de recherche très divers qui ont produit, ces dernières années, des avancées importantes dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques en jeu. Après des décennies de recherche en génétique qui ont permis de confirmer l'implication d'une dizaine de gènes dans le développement de la maladie, d'autres domaines de recherche se sont développés, en particulier la modélisation des interactions entre les facteurs liés à la génétique, à l'environnement et au développement cérébral. Des anomalies de la régulation des rythmes circadiens et des déficits cognitifs sont la marque de la vulnérabilité aux troubles bipolaires sans que les mécanismes mis en jeu dans le déclenchement des troubles soient aujourd'hui identifiés. Ces facteurs jouent également un rôle majeur dans l'évolution du trouble. Par ailleurs, il existe de nombreux arguments qui impliquent les anomalies immunitaires (réactivation d'infections virales, rétrovirales ou parasitaires) ou inflammatoires dans le déclenchement des troubles bipolaires. La neurotoxicité des épisodes thymiques et notamment celle des épisodes maniaques (dont les déficits cognitifs s'aggravent progressivement au fil des épisodes constituent la marque), fait intervenir des cytokines neurotoxiques et le stress oxydatif.

C. PHYSIOPATHOLOGIE

1. Accès maniaque

Selon des études physiopathologiques, la transmission dopaminergique aurait un rôle prépondérant dans l'épisode maniaque. En effet, une relation entre l'intensité de l'euphorie et le niveau d'activation de la voie dopaminergique a été mise en évidence par des travaux en imagerie métabolique. Des liens entre la privation de sommeil, l'hyperdopaminergie et l'accès maniaque ont également été démontrés. De plus, la notion de perte de contrôle caractérisée par des achats inconsidérés ou des relâchements instinctuels peut être reliée à des anomalies de la voie dopaminergique.

Cette implication de la transmission dopaminergique dans l'accès maniaque va justifier l'utilisation des antipsychotiques dans la prise en charge, de par leur activité antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2. Ils ne vont pas tous posséder le même profil

pharmacodynamique car leur affinité pour ces récepteurs diffère. De plus, leur action sédatrice par antagonisme des récepteurs histaminiques est bénéfique sur l'insomnie et l'excitation psychomotrice. On privilégiera les antipsychotiques qui ont également une action thymorégulatrice de l'humeur comme l'olanzapine, l'aripiprazole, la rispéridone et la quétiapine.(18)

2. Accès dépressif

La dépression résulte d'un dysfonctionnement de la neurotransmission. Les trois neurotransmetteurs en cause sont :

- La sérotonine, qui permet d'équilibrer le sommeil, l'appétit et l'humeur.
- La dopamine, qui régule l'humeur et la motivation.
- La noradrénaline, qui a pour fonction de gérer l'attention et le sommeil. (19)

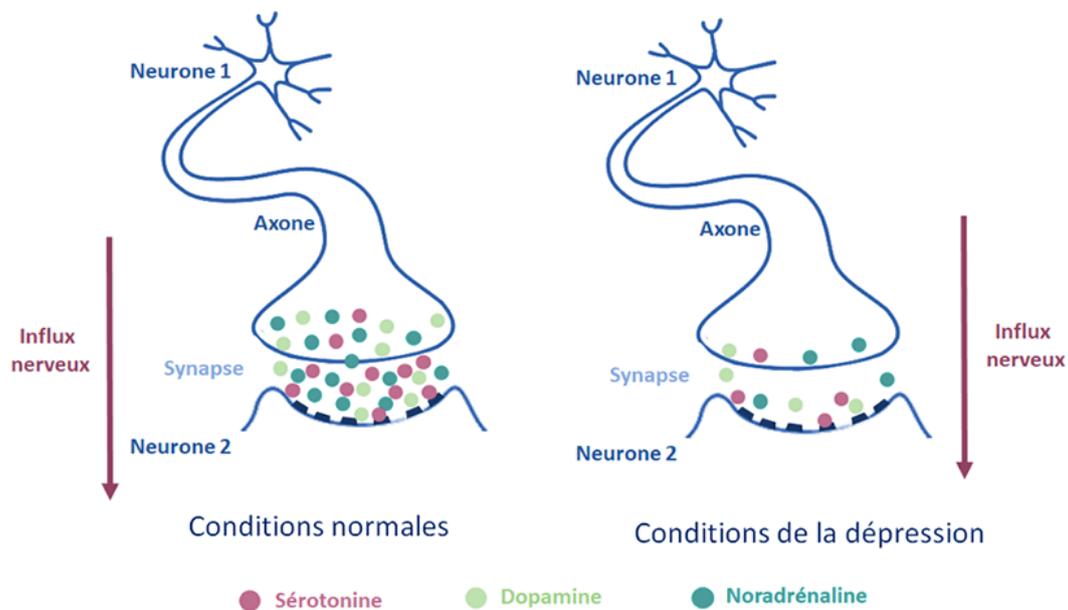


Figure 2 : schéma de la diminution des transmissions inter-neuronales cérébrales

3. Anomalies structurales cérébrales

Le cerveau est doué de plasticité et connaît d'incessants remaniements structuraux et fonctionnels. Les troubles bipolaires diminuent cette neuroplasticité.

Des travaux d'imagerie ont permis de mettre en évidence des diminutions du volume de certaines structures anatomiques avec des modifications de leurs activités parfois diminuée ou augmentée :

- Cortex cingulaire antérieur : Diminution du volume → Il intervient dans l'attention et la motivation ;

- Cortex préfrontal : Diminution du volume et diminution de la dopamine → Il a une fonction cognitive (attention, mémoire de travail...);
- Striatum ventral : Diminution du volume et diminution de l'activité → Il intervient dans le système de récompense ;
- Cortex orbitofrontal : Diminution du volume et augmentation de l'activité → Il intervient dans le traitement de l'émotion, les modifications comportementales et la prise de décision ;
- Amygdale : Diminution du volume et augmentation de l'activité → Joue un rôle dans l'anxiété ;
- Hippocampe : Diminution du volume et diminution de l'activité → Il intervient dans la réponse au stress, la régulation des émotions et la mémorisation. (20)

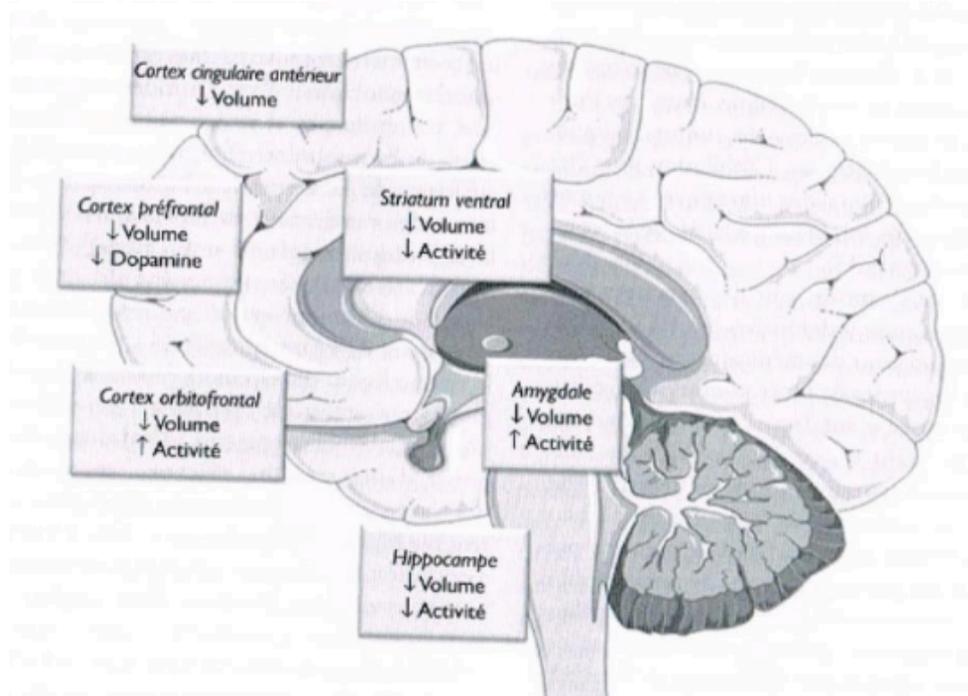


Figure 3 : modifications cérébrales structurales et fonctionnelles chez les patients atteints de troubles bipolaires (20)

D. CLASSIFICATION

1. Les différentes formes de la maladie

Il existe plusieurs classifications des troubles bipolaires, la plus communément utilisée est la suivante :

- **Trouble bipolaire de type I** : défini par la présence d'au moins un épisode maniaque et, généralement, des épisodes dépressifs. L'incidence est à peu près identique chez l'homme et chez la femme. C'est la forme la plus typique.

- **Trouble bipolaire de type II** : défini par la présence d'épisodes dépressifs majeurs avec au moins un épisode hypomaniaque mais aucun épisode maniaque à part entière. L'incidence est un peu plus élevée chez les femmes.
- **Trouble bipolaire non spécifié** : troubles présentant des caractéristiques bipolaires claires qui ne remplissent pas les critères spécifiques des autres troubles bipolaires.

Les phases peuvent s'enchaîner de différentes façons :

- (Hypo)manie – dépression – intervalle libre → Séquence classique dans les troubles bipolaires de type I et II.
- Dépression – (hypo)manie – intervalle libre → Séquence favorisée par la prise d'antidépresseurs provoquant un virage maniaque.
- Circulaire : Les phases s'enchaînent sans intervalle libre.
- Indéterminée : La périodicité est indéterminée, les enchaînements sont imprévisibles.

Dysthymie et cyclothymie

La cyclothymie (on parle aussi de « personnalité cyclothymique ») correspond à l'alternance de dépression modérée et d'hypomanie. Il s'agit d'une forme atténuée de trouble bipolaire dont bien souvent ni le sujet ni son entourage ne reconnaissent le caractère pathologique, mais que sa chronicité rend pourtant tout aussi invalidante qu'un trouble bipolaire plus franc.

La dysthymie est caractérisée par une tristesse de l'humeur ou une perte de l'élan vital d'intensité moyenne. Les symptômes dépressifs sont moindres que dans un épisode dépressif avéré mais présents de manière très durable, au moins deux mois de suite sans période d'amélioration.

Comme dans la cyclothymie, le caractère pathologique n'en est pas souvent reconnu pourtant des conséquences sévères ne sont pas rares (souffrance familiale pouvant entraîner des séparations, dépression, voire risque suicidaire).

Les cycles rapides

On parle de « cycles rapides » lorsque surviennent au moins quatre épisodes, soit dépressifs, soit maniaques, au cours de l'année.

13 à 20% des patients bipolaires souffriraient de cette forme dont 20% dès le début de la maladie, surtout des femmes.

Dans certains cas les antidépresseurs pourraient favoriser l'accélération des phases.

Différents facteurs de risque de passage à une forme à cycles rapides ont été étudiés :

- Sexe féminin,

- Niveau social élevé,
- Absence d'antécédents familiaux de maladie bipolaire,
- Maladie thyroïdienne,
- Personnalité cyclothymique,
- Trouble bipolaire de type I,
- Prise d'antidépresseurs (le risque augmente avec le nombre d'épisodes traités par antidépresseurs).

Les troubles affectifs saisonniers

Ces troubles concerneraient 3 à 5 % de la population, enfants comme adultes.

Les troubles se répètent à une période précise de l'année avec typiquement des épisodes dépressifs à l'automne lorsque les jours diminuent et des périodes d'hypomanie au printemps.

Les phases dépressives se caractérisent par une grande fatigue, une augmentation du temps de sommeil et une appétence particulière pour le sucre.

Faute d'une exposition au soleil suffisante, la luminothérapie, traitement par l'exposition à une lumière à spectre complet a été proposée et permettrait d'améliorer ces symptômes et surtout de les prévenir (de nombreux modèles de lampes sont maintenant en vente dans le commerce).

Le trouble schizo-affectif

Dans certaines formes appelées « trouble schizo-affectif » ou « schizophrénie dysthymique », les épisodes dépressifs ou maniaques sont fréquemment associés à des éléments délirants. De plus entre les phases aiguës le sujet ne retrouve pas un état parfaitement stable et conserve au contraire des signes évocateurs de maladie schizophrénique chronique. Le trouble schizo-affectif n'est donc pas véritablement une forme de trouble bipolaire, même s'il en partage certains symptômes.(20)

2. La classification officielle psychiatrique

L'hétérogénéité clinique des troubles bipolaires rend compte des difficultés de leur classification. La CIM-11 et le DSM-V restent les références incontournables en France et à l'international.

a. DSM-V

C'est le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, il a été créé par l'Association américaine de psychiatrie (AAP). Ils définissent le trouble mental comme :
« Un syndrome psychologique ou comportemental ou modes de fonctionnements cliniquement significatifs qui se produisent chez un individu et qui est associé à une souffrance présente (par exemple, un symptôme douloureux) ou à une incapacité (c'est-

à-dire une défaillance dans un ou plusieurs domaines importants du fonctionnement) ou à un risque accru de souffrance, mort, peine, incapacité ou une perte importante de liberté »

Le DSM-V est la dernière version de cette classification, elle comprend cinq axes :

- Axe I : Les troubles majeurs cliniques,
- Axe II : Les troubles de la personnalité et le retard mental,
- Axe III : Aspects médicaux ponctuels et troubles physiques,
- Axe IV : Facteurs psychosociaux et environnementaux,
- Axe V : Echelle d'évaluation globale du fonctionnement.

Dans le DSM-V, les troubles bipolaires et apparentés sont séparés des troubles dépressifs et placés entre les chapitres « Spectre de la schizophrénie et autres troubles psychotiques » et « Troubles dépressifs » du fait de leurs liens avec ces deux classes diagnostiques en termes de symptomatologie, d'antécédents familiaux et de vulnérabilité génétique.

b. CIM-11

C'est la classification internationale des maladies (CIM), elle est publiée et révisée régulièrement par l'OMS depuis 1948. Elle recense et organise les informations sanitaires permettant de rendre compte des données de mortalité et morbidité. La CIM est traduite en 43 langues et est utilisée dans 117 pays. Elle permet d'avoir un langage commun pour décrire et répertorier les définitions, signes ou symptômes de la maladie. (21)

La CIM 11 regroupe les troubles mentaux par chapitre, désignés par une lettre. Les troubles mentaux représentent 20 chapitres (A à V). Il existe un changement pour la pathologie qui nous intéresse, regroupée sous l'appellation "troubles bipolaires et troubles connexes ou apparentés" et il existe désormais deux chapitres distincts pour décrire les troubles bipolaires et les troubles dépressifs, le chapitre C pour les TB (qui sépare les TBI des TBIII et comprend six catégories) et le chapitre D pour les troubles dépressifs (Tableau 5). De plus, l'épisode maniaque, disparaît alors qu'apparaît un épisode dépressif modéré avec symptômes psychotiques dans les nouvelles catégories. On voit également apparaître une catégorie précisant le caractère saisonnier, les cycles rapides ou les troubles en rémission partielle.

Chapitre C	Troubles bipolaires et troubles connexes
C00	Troubles bipolaires I
C01	Troubles bipolaires II
C02	Trouble cyclothymique
C03	Troubles bipolaires associés à une autre affection médicale
C04	Trouble de l'humeur dû à un abus de substance
C05	Trouble bipolaire non classé ailleurs
Spécifier	
Episode actuel ou le plus récent maniaque	
Episode actuel ou le plus récent hypomaniaque	
Episode actuel ou le plus récent dépressif	
<ul style="list-style-type: none"> • Avec caractéristiques mixtes • Avec caractéristiques psychotiques • Avec caractéristiques catatoniques • Avec cycles rapides • Avec risques suicidaires • Avec anxiété légère à sévère • Avec caractère saisonnier • Avec début au cours du post-partum 	

Tableau 1 : Chapitre C de la CIM-11 (21)

E. EPIDEMIOLOGIE

1. Prévalence

Les troubles bipolaires touchent entre 1 et 2,5 % de la population, ce qui représente en France entre 650 000 et 1 650 000 personnes. Cela signifie que chacun connaît probablement une personne atteinte de ce trouble. (22) L'âge de début est précoce, c'est généralement entre 15 et 25 ans qu'ils apparaissent et ils persistent malheureusement tout au long de la vie. Il peut toutefois exister des formes juvéniles ou des formes tardives. (23)

C'est une pathologie handicapante, il s'agit de sixième cause mondiale de handicap selon l'OMS car cela impacte la vie sociale, professionnelle et affective. De plus, les TB sont associés à une réduction de l'espérance de vie de 10 ans en raison d'une part, de risques de conduites suicidaires lors des phases dépressives. En effet, 20% des patients souffrant de TB non traités décèdent par suicide. Et d'autre part, des comorbidités somatiques, d'autres troubles viennent souvent se greffer aux troubles bipolaires tels que l'alcoolisme, le diabète ou encore les dysthyroïdies cela entraîne donc le risque de succomber à d'autres pathologies comme une maladie cardiovasculaire par exemple. Aussi, la maladie associe également fréquemment des conduites à risque (sexualité, addiction, dépenses). (22)

2. Retard au diagnostic

Le diagnostic est malheureusement posé souvent trop tardivement. Ce qui n'est pas sans conséquences puisque cela favorise les risques associés à la maladie notamment le suicide, les hospitalisations, les conséquences désastreuses sur le plan socio-économique (perte du travail, difficulté financière), ou les comorbidités médicales. (24) Aussi, il est établi que plus le temps nécessaire au diagnostic est élevé, plus la prise en charge sera difficile. Il y a environ 8 à 10 ans entre la première demande de soin et le véritable diagnostic de trouble bipolaire associé à la prescription d'un thymorégulateur. 35% des patients ont leur diagnostic final posé 10 ans après l'apparition des premiers symptômes. (4)

Ces retards sont clairement en lien avec l'hétérogénéité de l'expression clinique de la pathologie. Les premiers symptômes peuvent apparaître assez tôt, vers 15 ans, ce qui complique le diagnostic puisqu'à l'adolescence les variations de l'humeur sont considérées comme normales.

Bien souvent, c'est l'épisode dépressif qui est la première manifestation de la maladie. Ainsi il est alors compliqué de faire la différence entre une dépression unipolaire et un TB. De plus, au-delà d'être la manifestation initiale, c'est également la manifestation la plus fréquente : un patient passe environ trois fois plus de temps en phase dépressive qu'en phase maniaque. Et pourtant, environ 25% des patients diagnostiqués dépressifs

développent dans les neuf années qui suivent une phase hypomaniaque ou maniaque. Cette errance diagnostic conduit malheureusement à différer les thérapeutiques appropriées et expose les patients à des traitements non efficace, voire délétères (comme les antidépresseurs). (25)

Les principales raisons des retards de diagnostic sont :

- Une présentation souvent atypique chez l'adolescent et le jeune adulte (épisodes mixtes, excès d'énergie, fuites d'idées) ;
- La présence fréquente de symptômes psychotiques favorisant la confusion avec la schizophrénie ;
- Des troubles du comportement favorisant la confusion avec des troubles de la personnalité ;
- Un taux élevé d'abus de substance qui complique généralement la présentation ;
- La manie est souvent vécue comme agréable et ne motive pas les patients à demander de l'aide.

Cette pathologie présente donc de multiples traits pouvant fausser le diagnostic. Dans ce contexte, poser un diagnostic précoce est un enjeu majeur afin d'avoir la bonne prise en charge. (23)

F. ÉTABLIR LE DIAGNOSTIC

Face à un épisode maniaque, il est plus simple de diagnostiquer le TB. En effet, le praticien exclura les autres causes possibles au travers un diagnostic différentiel et ainsi le diagnostic final sera posé.

Tandis qu'en l'absence d'épisode maniaque, il devient plus complexe de déceler un TB. Comme évoqué précédemment, la maladie apparaît précocement, généralement entre 15 et 25 ans. Souvent, elle est associée à d'autres troubles comme des addictions, un trouble anxieux, des troubles de la conduite. Aussi des caractéristiques psychotiques y sont fréquemment associées. Évidemment le patient ne reconnaît pas le caractère pathologique de ses troubles. Et aussi, et surtout, les épisodes dépressifs sont prédominants.

Effectivement, c'est le plus souvent, lors de ces épisodes dépressifs que les patients consultent un médecin car c'est là qu'ils ressentent le besoin d'être pris en charge et non lors d'une phase maniaque ou hypomaniaque qui, bien souvent, n'est pas identifié par le patient.

L'enjeu lors de la prise en charge est donc important car il est nécessaire de penser à un TB devant tout jeune adulte ou adolescent présentant des symptômes dépressifs avec ou non des pathologies psychiatriques associées (anxiété, addiction, troubles des conduites).

Pour cela, le praticien va effectuer ce que l'on appelle un bilan initial et rechercher les antécédents, s'il y a, d'épisode maniaque ou hypomaniaque.

Ci-dessous, l'arbre décisionnel à utiliser comme guide dans le diagnostic :

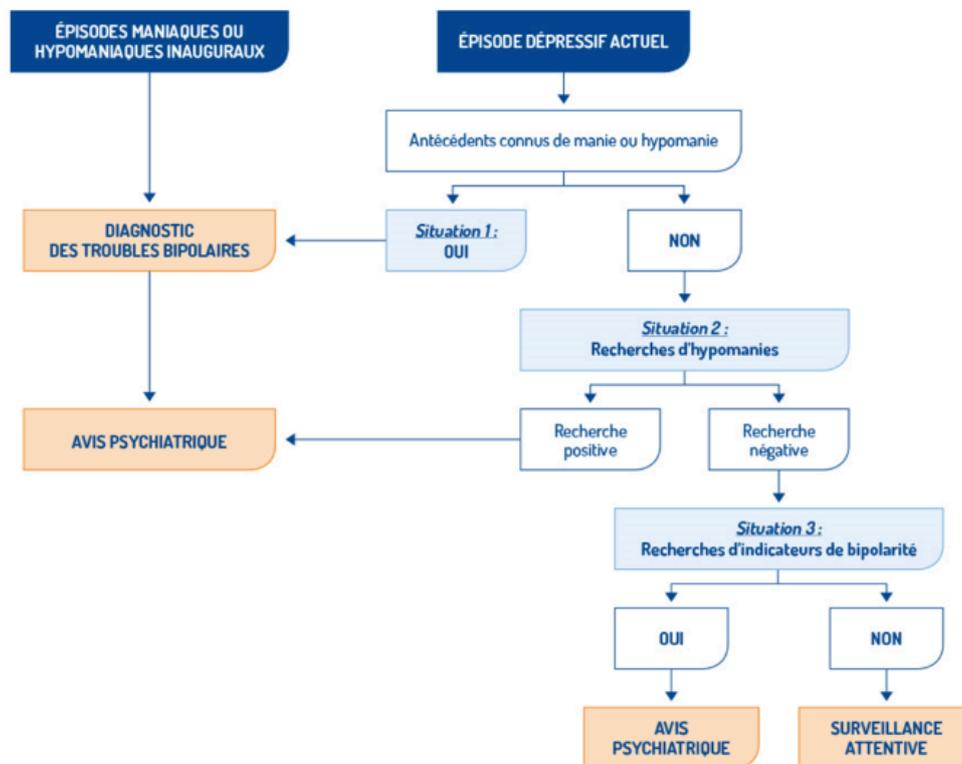


Figure 2 : Arbre décisionnel de diagnostic des troubles bipolaires

Situation 1 : Des antécédents connus de manie (TB I) ou d'hypomanie (TB II) sont mis en évidence

L'association d'un épisode dépressif caractérisé avec un antécédent connu d'au moins un épisode de manie ou d'hypomanie permet de poser le diagnostic de TB.

Situation 2 : Recherche d'hypomanie

Ici il est conseillé d'utiliser le questionnaire « Trouble de l'humeur » (MDQ : annexe 1). C'est un outil de repérage des hypomanies conçu dans le cadre du repérage en premier recours. (23)

Les treize premières questions de ce test sont conçues pour identifier des symptômes maniaques ou hypomaniaques que le patient pourrait avoir ressenti dans le passé. Les deux dernières questions évaluent les groupes de symptômes et la déficience fonctionnelle. Les patients qui répondent oui à au moins sept des treize premières questions et à la question sur le groupe de symptômes, ainsi qu'à « problème modéré » ou « problème grave » à la question sur la déficience fonctionnelle, sont considérés comme un dépistage positif du trouble bipolaire. (6)

Aussi, pour rechercher au mieux des antécédents d'hypomanie et caractériser les symptômes, il est indispensable d'aller chercher les informations auprès de l'entourage du patient, qui auront un autre point de vu, souvent plus objectif sur la situation.

Situation 3 : Recherche d'indicateurs de bipolarité

Il est recommandé de rechercher les indicateurs permettant de suspecter une évolution possible vers une bipolarité.

Les indicateurs de bipolarité en premier lieu sont :

- Une survenue précoce de dépression avant 25 ans ;
- Des antécédents d'épisodes dépressifs et multiples (3 ou plus) ;
- Des antécédents familiaux connus de TB ;
- Un épisode dépressif avec ou sans caractéristiques psychotiques, survenant dans le post-partum ;
- Des caractéristiques atypiques de l'épisode dépressif telles qu'une hyperphagie, une hypersomnie ;
- Des caractéristiques psychotiques congruentes avec l'humeur ;
- Une réponse atypique à un traitement antidépresseur : non-réponse thérapeutique, aggravation des symptômes, apparition d'une agitation, apparition de notion d'hypomanie même brève ;
- Un épisode de manie ou un virage maniaque sous traitement par antidépresseur, qui suffisent pour diagnostiquer un trouble bipolaire.

Les indicateurs de bipolarité en deuxième lieu sont :

- Certaines particularités de l'épisode dépressif : agitation, hyperréactivité émotionnelle, irritabilité, avec des débuts et des fins abrupts, sans facteurs déclenchant identifié ;
- Une suicidabilité (passage répété à l'acte suicidaire) par des moyens violents ;
- Des passages à l'acte délictueux, des conduites sexuelles à risque.

→ Quelques cas particuliers :

L'épisode mixte, comme défini plus haut, est un épisode où des symptômes de manie et de dépression coexistent ce qui rend le diagnostic difficile. Or le risque suicidaire est majeur dans ce cas, cela représente une urgence psychiatrique.

Aussi, la période post-partum peut-être à l'origine d'un épisode inaugurale des TB.

Si le praticien suspecte alors un TB, il est recommandé de s'appuyer sur les classifications DSM-V et CIM-11 (vu précédemment) qui sont de véritables outils cliniques au diagnostic. De plus, il conviendra de réaliser une anamnèse, un entretien clinique et un examen clinique au patient.

L'entretien clinique a plusieurs objectifs, il permet de :

- Recueillir les antécédents familiaux psychiatriques, les antécédents du patient (trouble de l'humeur, tentative de suicide, évènements traumatisants) ;
- Évaluer la prise d'alcool et/ou de toxiques, de rechercher des comorbidités anxieuses ou des symptômes psychotiques (les thèmes du délire sont généralement en rapport avec la tonalité de l'humeur par exemple des thématiques de ruine pendant la dépression et à l'inverse, des thématiques mégalomaniaques pendant la phase de manie) ;
- Évaluer le risque suicidaire, de rechercher des facteurs déclenchants (évènements de vie positifs ou négatifs, facteurs de stress psychosociaux) ;
- Évaluer le fonctionnement socioprofessionnel, scolaire, personnel et familial du patient ;
- Obtenir le consentement du patient, dans la mesure du possible évidemment.

Aucun examen biologique ou d'imagerie n'est, à l'heure actuelle, utile pour mener au diagnostic. En effet celui-ci est strictement clinique.

Diagnostic différentiel :

Avant d'apposer le diagnostic de TB, il convient d'exclure les autres causes possibles via ce que l'on appelle un diagnostic différentiel.

Il faut rechercher systématiquement une pathologie somatique, par exemple une maladie endocrinienne telle qu'une hypo ou hyperthyroïdie, une cause infectieuse (méningoencéphalite), neurologique (épilepsie), auto-immunes (lupus...), ou encore des démences.

Aussi certains médicaments peuvent induire un épisode thymique (maniaque ou dépressif), notamment les corticoïdes, les antidépresseurs, l'interféron alpha, certains antipaludéens, le méthylphénidate.

De plus, l'abus, la dépendance et le sevrage de substances psychoactives (alcool, cannabis, psychostimulants) peuvent induire des symptômes thymiques. Il faut toutefois être prudent avant d'infirmier ou de confirmer un diagnostic car l'abus et la dépendance peuvent également être une comorbidité.

Enfin, il est nécessaire d'exclure également les autres pathologies psychiatriques telles que les troubles de l'humeur (trouble unipolaire, trouble cyclothymique), les troubles de la personnalité (notamment les troubles borderlines), les troubles schizophréniques (schizophrénie dysthymique ou troubles schizoaffectifs) et le trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH).

Évaluer le risque suicidaire dans les troubles bipolaires :

Cette évaluation est primordiale car dans cette pathologie, le risque suicidaire est très élevé. Il est dit qu'un patient sur deux fera au moins une tentative de suicide dans sa vie et au moins un patient sur dix non traité décèdera par suicide.

Évaluer le risque suicidaire en recherchant la présence :

- D'intentions, de projets et de planifications suicidaires ;
- De moyens à disposition pour se suicider (médicaments, armes à feu, etc...) ;
- D'antécédents personnels et familiaux de tentative de suicide ;
- D'antécédents de maltraitance (physique ou psychologique) ;
- D'une sensation de désespoir intense, d'une anxiété majeure ;
- De traits de personnalité : impulsivité, agressivité, etc... ;
- De comorbidités somatiques et psychiatriques, par exemple : une addiction, une douleur chronique ;
- De stress psychosociaux (isolement, précarité, rupture, échec scolaire, perte d'emploi, etc...) ;
- D'une absence de facteurs protecteurs (proximité et qualité des relations affectives, du soutien familial, social et/ou associatif).

Évaluer les facteurs du risque suicidaire spécifiques du TB en recherchant la présence :

- D'une survenue précoce de la maladie, de caractéristiques mixtes, de cycles rapides ;
- De symptômes psychotiques ;
- D'une addiction à l'alcool, aux substances illicites ou à d'autres substances psychoactives.

Devant une tentative de suicide chez un adolescent ou un jeune adulte, il est nécessaire de rechercher un TB.

G. EVOLUTION ET PRONOSTIC

En raison des différents risques, une personne bipolaire non traitée aurait en moyenne une espérance de vie inférieure de vingt ans comparé à la population générale. Certains de ces facteurs défavorables ne sont pas accessibles à la prise en charge. Mais un traitement précoce, la prise en compte des comorbidités, un suivi régulier et une bonne relation thérapeutique entre médecin et malade sont autant de moyens de réduire les complications liées à la maladie bipolaire, et d'en améliorer le pronostic spontané. Il est donc très important de consulter dès le début des troubles et de maintenir le suivi au fil du temps. (26)

1. Les complications

a. Le risque de suicide

La complication principale des TB est bien évidemment le suicide. Il est estimé un risque de suicide vingt fois plus élevé chez les personnes bipolaires que dans la population générale avec un taux de mortalité deux fois plus élevé. En effet, 25 à 50% des patients feront une tentative de suicide au cours de leur vie. Parmi eux, 10 à 20% en meurent, ce qui représente environ 1500 décès par an en France. (23)

Le risque est équivalent chez les hommes et les femmes souffrant de TB tandis qu'il est trois fois supérieur chez les hommes dans la population générale. Il est observé un pic de suicide en mai et en octobre. (26) De plus, il est établi que le risque de décès par suicide est plus élevé pour les bipolaires de type II qui présentent bien souvent des comorbidités contribuant au geste suicidaire. Cependant, le risque de tentative de suicide est, quant à lui, plus élevé chez les bipolaires de type I.

Ce risque est particulièrement présent pendant les phases dépressives, le malade a généralement des pensées suicidaires dès le début de l'épisode et le risque augmente quand le traitement antidépresseur est instauré car il n'est efficace qu'au bout de quelques semaines mais a quand même une action sur le ralentissement général du patient. Cette levée d'inhibition est donc à surveiller. On retrouve aussi un risque de suicide dans les phases maniaques mais ici plus sous la forme d'un geste impulsif. Et il est tout particulièrement à craindre lors des épisodes mixtes ! (26)

Une étude visant à déterminer les différents facteurs associés au trouble bipolaire chez les personnes qui passent à l'acte, permet d'établir une liste de facteurs aggravants. On y retrouve :

- Les antécédents familiaux de TB, de TS et de décès par suicide,
- Les antécédents personnels somatiques,
- Un trouble de la personnalité associé, en particulier une personnalité histrionique,
- Un premier épisode thymique dépressif,
- La récurrence des épisodes dépressifs,
- Une addiction aux psychotropes,
- Une addiction au cannabis,
- Un âge avancé.

Au-delà du diagnostic de bipolarité, les patients qui passent à l'acte cumulent bien souvent ces facteurs de risques. (27)

Il est ainsi évident que le repérage des personnes au comportement suicidaire est un enjeu capital, et en tant que pharmacien nous nous devons d'y être attentif.

b. Prévention du risque suicidaire

Le traitement pharmacologique de la pathologie a un rôle crucial dans la prévention du risque suicidaire. En effet, ce risque étant une conséquence intrinsèque de la maladie, il faut donc la traiter pour le prévenir. L'utilisation des antidépresseurs diminue le risque de suicide lors des épisodes dépressifs, mais seul un traitement antidépresseur associé à une psychothérapie adaptée a un effet préventif à long terme. En revanche il faut faire attention car leur utilisation doit être strictement évitée chez les patients suicidaires à risque de virage maniaque ou présentant un état mixte avec un taux élevé de dysphorie et d'irritabilité. Aussi, il peut être nécessaire d'ajouter un traitement anxiolytique comme des benzodiazépines ou un antipsychotique à faible dose. De plus, il est important d'adapter sa conduite face à un patient présentant un risque suicidaire, notamment de reconnaître sa souffrance et d'exprimer de l'empathie à son égard. (28)

c. Les autres complications

Le suicide n'est pas la seule cause de mortalité chez les personnes bipolaires. En effet s'ajoute à cela les décès par accident (phase manique +++) ou bien l'aggravation de pathologies déjà existantes (en cas de comorbidités).(29)

Aussi, cette maladie peut entraîner des conséquences sur sa propre évolution, on remarque chez certaines personnes l'apparition de cycle rapide avec plus de quatre épisodes par an. On retrouve également l'apparition de troubles associés, ils peuvent être psychiatriques dans la majorité des cas (abus, dépendance à l'alcool et aux substances illicites, trouble anxieux) ou bien somatiques (troubles cardiovasculaires, diabète...). La pathologie peut mener aux personnes qui en souffrent à commettre des actes médico-légaux principalement lié à la désinhibition cognitivo-comportementale retrouvée en phase maniaque. Et enfin cela peut entraîner une désinsertion familiale, professionnelle et sociale... (30)

2. Les comorbidités

C'est une maladie qui est souvent associée à des comorbidités. Cela peut modifier l'expression de la maladie et affecter son pronostic ainsi que la réponse au traitement. Il est donc primordial de dépister les comorbidités et de les traiter conjointement aux TB.

Les comorbidités psychiatriques

Le TDAH : trouble déficit de l'attention/hyperactivité est l'une des comorbidités les plus fréquentes des TB, en particulier chez les formes juvéniles (enfants et adolescents). Les chiffres de prévalences sont insuffisamment déterminés mais environ un patient sur deux présentant une forme juvénile de bipolarité serait concerné par le TDAH. De plus cette

comorbidité influencerait négativement sur le fonctionnement cognitif et l'évolution du TB. (31)

Les troubles anxieux de tous types sont également retrouvés associés aux TB. On y retrouve le trouble anxieux généralisé (20%), la phobie sociale (20%), le trouble de panique (19%), et le syndrome de stress post-traumatique (17%). Il est estimé qu'environ 45% des patients bipolaires présentent au moins un trouble anxieux. Cette comorbidité est associée à une plus grande instabilité et sévérité des TB avec un risque plus élevé de suicide. (32)

Les mésusages de substances (alcool, cannabis et autres drogues) sont également surreprésentés dans les TB avec une prévalence vie entière de 42% pour le mésusage de l'alcool, de 20% pour le mésusage de cannabis et de 17% pour le mésusage d'autres drogues. Le mésusage de tabac est aussi important chez ces patients. Cela complique le cours évolutif de la maladie avec notamment une instabilité thymique plus marquée et un risque suicidaire augmenté. Ces mésusages sont considérés à la fois comme des facteurs de risques de développer un TB mais aussi comme les conséquences de l'émergence du trouble. (33)

Les troubles de la personnalité sont eux aussi surreprésentés dans les TB. Il s'agit principalement des personnalités borderline, narcissique, histrionique et antisocial. La personnalité « borderline » serait la plus fréquemment associée aux TB. Cela constitue à la fois une comorbidité mais aussi un diagnostic de confusion. La prévalence est de 20% dans les TB. Elle serait particulièrement élevée chez les femmes, dans les TB de type II et dans les formes cliniques avec une forte suicidalité. Le diagnostic de la personnalité borderline n'est pas évident dans ce contexte puisqu'il y a plusieurs caractéristiques cliniques communes aux deux troubles. Il est recommandé de ne poser le diagnostic qu'après stabilisation thymique du patient. La personnalité « borderline » se caractérise par une angoisse constante et diffuse, des symptômes névrotiques multiples et changeants, un état dysphorique, une impulsivité, une instabilité et des troubles du comportement alimentaire. Son évolution est favorable sous anticonvulsivants par contre il y a une aggravation sous antidépresseurs ce qui rend la distinction avec les TB d'autant plus difficile. (34)

Les comorbidités non psychiatriques

Les TB sont fréquemment associés à d'autres pathologies médicales notamment les maladies cardiovasculaires. En effet, les désordres métaboliques sont particulièrement augmentés chez les personnes bipolaires. Le syndrome métabolique regroupe plusieurs de ces désordres, on y retrouve l'obésité, l'augmentation de la pression artérielle, de la glycémie, du cholestérol et des triglycérides. Ces troubles sont hautement prédictifs des maladies cardiovasculaires et participent à la diminution de l'espérance de vie. Leur fréquence est doublée dans la population bipolaire comparativement à la population

générale. Les facteurs qui les prédisposent à ce syndrome sont les médicaments notamment les antipsychotiques et leur mode de vie non-sain. (35)

Les comorbidités neurocognitives

Les altérations du fonctionnement cognitif sont également fréquentes chez les personnes souffrant de TB bien qu'elles soient moins sévères que dans les troubles psychotiques comme la schizophrénie. La théorie du *staging* suggère que ces anomalies s'accumuleraient au fur et à mesure de la récurrence des épisodes, pouvant chez certains patients conduire à un déclin cognitif. Ces troubles cognitifs concernent essentiellement des difficultés de mémoire (en particulier verbale), d'attention et de fonctions exécutrices durant les périodes intercritiques des personnes bipolaires. (36) Ils ont un impact majeur sur le fonctionnement psychosocial des patients et peuvent entraîner un handicap fonctionnel. Ils sont retrouvés chez 30% des patients bipolaires d'après une étude en 2017 de *Copola* et de son équipe, et ils sont négativement corrélés à la qualité de vie. (37) Ces déficits pourraient constituer des « cicatrices » cognitives des épisodes thymiques majeurs.

H. RÉPERCUSSIONS

Cette maladie n'est malheureusement pas sans conséquence. Elle peut se montrer très destructrice aussi bien pour le malade que pour son entourage. En effet, c'est souvent lors des épisodes maniaques que les patients peuvent commettre des actes qui auront des conséquences désastreuses sur leur vie sociale, familiale et professionnelle.

Sur le plan personnel, les personnes souffrants de ce trouble sont très souvent seules, soit parce qu'ils l'ont toujours été soit parce qu'ils le deviennent lorsque la maladie devient trop lourde pour le couple. Sur le plan familial, là aussi il y a bien trop souvent des difficultés. Et sur le plan professionnel, on peut voir selon une étude à partir des données administratives françaises sur la situation d'emploi de patients détenant une ALD pour des troubles bipolaires, que le parcours professionnel des patients est affecté par la maladie. Ils présentent souvent des situations d'emplois heurtées avec des périodes de chômage plus importante en comparaison à la population témoin. (38)

Ce trouble est complexe et difficile à apprivoiser. La distinction entre la personne, ses choix, et la maladie est souvent difficile pour l'entourage d'autant plus que les troubles de l'humeur sont souvent peu pris au sérieux à cause d'une mauvaise connaissance et d'une stigmatisation sociétale. En tant que pharmacien nous sommes au plus près du patient et des aidants, il est de notre devoir de les informer au mieux afin que le malade soit soutenu. Ce soutien familial constitue, de plus, un facteur de prévention des rechutes de la maladie, notre rôle est donc primordial. (29)

II. STRATEGIE THÉRAPEUTIQUE

A. PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE

1. Les recommandations

Les recommandations de prise en charge selon la HAS diffère en fonction de la situation menant au diagnostic. Le traitement a pour objectif de soulager les symptômes des épisodes aigus dans un premier temps et de prévenir le risque de rechutes dans un second temps. (39)

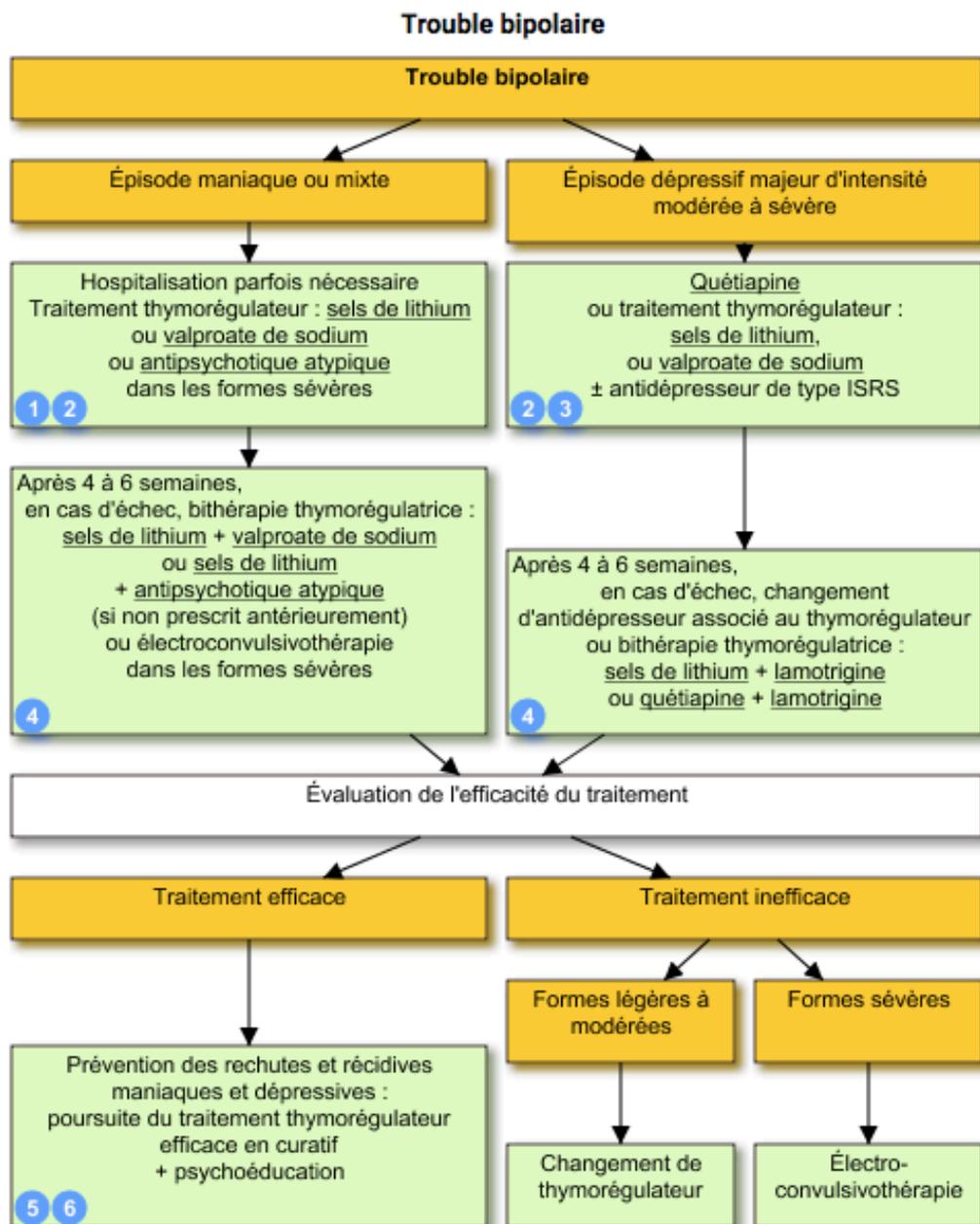


Figure 3 : Arbre décisionnel des stratégies thérapeutiques recommandés dans le Vidal

a. Stratégie thérapeutique de l'épisode maniaque aigu :

Tout d'abord, il convient d'évaluer la nécessité ou non d'une hospitalisation : est-ce qu'il y a des conduites à risque ? Est-ce qu'un traitement ambulatoire a déjà été mis en place ? Est-ce que le patient est conscient de la nécessité des soins ? Est-ce qu'il est capable de s'y conformer ? Cela peut constituer une urgence thérapeutique. (39)

Parfois l'agitation est trop importante et il peut y avoir un risque d'hétéro-agressivité. Il faut alors calmer le patient avec un traitement à visée sédatrice. Pour cela, on peut utiliser une benzodiazépine à demi-vie courte (par exemple : oxazépam) ou si cela est trop sévère des antipsychotiques (par exemple : cyamémazine). Dans le cas où le patient est réfractaire, on privilégie la voie intramusculaire pour administrer un antipsychotique (par exemple : haldol).(4)

Ensuite, il faut instaurer un traitement thymorégulateur afin de stabiliser l'humeur, cela peut être le lithium ou le valproate de sodium ou encore un antipsychotique atypique (aripiprazole, olanzapine, rispéridone). Il faut privilégier une monothérapie et prendre le temps d'évaluer son efficacité avant toute modification de stratégie ou de dose. Toutefois, si ce traitement n'est pas efficace ou insuffisant après 4 à 6 semaines, on peut mettre une bithérapie en place avec les sels de lithium associés au valproate de sodium ou les sels de lithium avec un antipsychotique atypique. (39)

Une surveillance étroite de l'efficacité et de la tolérance clinique/paraclinique du traitement est alors mise en place (NFS-plaquette, glycémie à jeun, ionogramme sanguin, créatininémie, urémie, clairance de la créatinine, protéinurie, glycosurie, calcémie, bilan thyroïdien, β -HCG pour les femmes en âge de procréer, ECG). (4)

Aussi dans certaines formes sévères et en cas de résistances à l'ensemble des traitements médicamenteux, l'électroconvulsivothérapie est indiquée. Cela permet une amélioration rapide et à court terme des symptômes sévères. Le traitement est réalisé sous anesthésie générale avec un contrôle médical strict. (39)

b. Stratégie thérapeutique de l'épisode dépressif aigu :

Il faut également évaluer dans un premier temps s'il est nécessaire d'hospitaliser le patient. Dans ce cas, le risque principal est le suicide. Pour autant, l'épisode dépressif conduit moins souvent à une hospitalisation que l'épisode maniaque. Deuxièmement, il faut prendre en charge le risque d'hétéro-agressivité comme dans l'épisode maniaque aigu vu précédemment avec des traitements adjuvants (benzodiazépines et autres).

Ensuite, s'il n'est pas déjà en place, il faut initier un traitement thymorégulateur. Le seul médicament possédant une AMM dans la dépression bipolaire est la quétiapine. On peut

aussi utiliser les thymorégulateurs soit le lithium soit un antiépileptique. Dans ce cas, on privilégie également la monothérapie.

En revanche, les antidépresseurs en monothérapie sont dans ce cas, formellement contre-indiqués puisqu'ils risqueraient de provoquer un virage maniaque, ou encore d'augmenter le risque de suicide lors d'un épisode mixte. Ceci dit, cela peut devenir discutable en deuxième intention et associé à un thymorégulateur. Toute fois son rapport bénéfice/risque est aujourd'hui remis en cause.

Si ce traitement n'est pas efficace ou insuffisant après 4 à 6 semaines, on passe sur une bithérapie thymorégulatrice : lithium plus lamotrigine ou quétiapine plus lamotrigine ou quétiapine plus lithium. (39)

Dans ce cas, la surveillance principale est celle du risque suicidaire.

c. Stratégie thérapeutique au long cours :

On distingue 3 phases de traitement (voir tableau ci-dessous) :

- Le traitement d'attaque, il dure 6 à 8 semaines, le temps que l'épisode thymique devienne asymptomatique ;
- Le traitement de consolidation, il dure 4 à 6 mois, et a pour objectif la prévention d'une rechute et la rémission fonctionnelle ;
- Le traitement prophylactique, celui-ci se prend au long cours avec pour but d'éviter l'apparition d'un nouvel épisode. (40)

La prise en charge au long court se fait en ambulatoire lorsque le traitement est efficace. Il consiste en la poursuite du traitement thymorégulateur en adaptant les posologies. S'il avait été introduit un antidépresseur pour traiter un épisode dépressif aigu, il faut l'arrêter progressivement afin de limiter le risque d'un virage de l'humeur. Aussi, il faut arrêter les traitements adjuvants (benzodiazépines et autres) dans la limite du possible et en conservant une surveillance rapprochée. L'automédication est fortement déconseillée car l'état d'équilibre du traitement est difficile à atteindre et cela entraîneraient des interactions qui viendraient le perturber. (4)

De plus, tout patient bipolaire est inclut dans une dynamique d'éducation thérapeutique. Il s'agit de psychoéducation via des groupes d'apprentissage destinés aux patients et à son entourage afin de leur apprendre à reconnaître les symptômes annonciateurs des épisodes, à rappeler les règles hygiéno-diététiques de base et à sensibiliser sur l'importance de prendre correctement leur(s) traitement(s). (39)

Polarité de l'épisode index du trouble bipolaire	Traitement d'attaque (6-8 semaines) But : rémission symptomatique	Traitement de consolidation (4-6 mois) But : Prévention de la rechute de l'épisode index et rémission fonctionnelle	Traitement prophylactique (long cours) But : prévention des récurrences
Épisode maniaque	Lithium Valproate Antipsychotique de 2 ^e génération Association par Lithium ou Valproate + Antipsychotique de 2 ^e génération	<i>Idem</i> si bonne tolérance Anxiolytique et hypnotiques arrêtés si possible	Traitement prophylactique à adapter au patient pour prévenir les récurrences toutes polarités confondues (thymorégulateur <i>idem</i> le plus souvent, avec adaptations posologiques possibles).
Épisode dépressif caractérisé	Lithium Lamotrigine Quetiapine Si le patient a déjà un thymorégulateur (Lithium ou Valproate) à posologie efficace : ajout d'1 ISRS	<i>Idem</i> si bonne tolérance Anxiolytique et hypnotiques arrêtés si possible	Arrêt progressif des antidépresseurs conseillé dans le trouble bipolaire pendant le long cours.

Tableau 2 : Stratégies thérapeutiques des épisodes aigus et au long court

Ainsi, il existe un large choix de molécules pour traiter ce trouble de l'humeur. Il y a celles utilisées pour réguler l'humeur, aussi bien en phase aiguë qu'en prévention. On y retrouve différentes classes thérapeutiques mais elles sont toutes utilisées ici pour leurs propriétés normothymiques (en vert dans le tableau). Il y a les antidépresseurs qui sont utiles dans certains épisodes dépressifs aigus lorsque le thymorégulateur n'est pas suffisant (en orange dans le tableau). Et il y a celles utilisées en supplément du traitement de base afin d'améliorer et/ou de faciliter la prise en charge, ce sont des molécules à visée sédatrice pour calmer le patient de façon temporaire ou en attendant de trouver le bon équilibre avec son traitement de fond, notamment les antipsychotiques typiques et les benzodiazépines (en jaune dans le tableau). (41)

Vous trouverez ci-dessous un tableau présentant l'arsenal thérapeutique utilisé dans le traitement des TB.

Tableau 3 : Arsenal thérapeutique des troubles bipolaires (36)

Classes thérapeutiques	Principes actifs	Princeps et dosage
Thymorégulateur	Carbonate de lithium	TERALITHE 250 ET LP 400MG
Antiépileptiques	Divalproate de sodium	DEPAKOTE 250 ET 500MG
	Valpromide	DEPAMIDE 300MG
	Carbamazépine	TEGRETOL 200, LP 200 ET 400MG
	Lamotrigine	LAMICTAL 2, 5, 25, 50, 100 ET 200MG
Neuroleptiques atypiques	Aripiprazole	ABILIFY 5, 10 ET 15 MG
	Rispéridone	RISPERDAL 0,5, 1, 2, 3 ET 4MG
	Olanzapine	ZYPREXA 5, 7,5 ET 10MG
	Quétiapine	XEROQUEL LP 50, 300 ET 400MG
ISRS (Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine)	Fluoxétine	PROZAC 20MG
	Paroxétine	DEROXAT 20MG
	Sertraline	ZOLOFT 25 ET 50MG
	Escitalopram	SEROPLEX 5, 10, 15 ET 20MG
	Citalopram	SEROPRAM 20MG
ISRSNa (Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline)	Venlafaxine	EFFEXOR 37,5 ET 75MG
	Duloxétine	CYMBALTA 30 ET 60MG
	Milnacipran	IXEL 25 ET 50MG
Autres antidépresseurs	Miansérine	MIANSERINE 10, 30 ET 60MG
	Mirtazapine	NORSET 15MG

Neuroleptiques typiques	Halopéridol	HALDOL 1 ET 5MG
	Cyamémazine	TERCIAN 25 ET 100MG
Benzodiazépines	Oxazépam	SERESTA 10 ET 50MG
	Diazépam	VALIUM 2, 5 ET 10MG
	Alprazolam	XANAX 0,25 ET 0,5MG
	Bromazépam	LEXOMIL 6MG
	Clobazam	URBANYL 5, 10 ET 20MG
	Clorazépate	TRANXENE 5, 10 ET 20MG
	Lorazépam	TEMESTA 1 ET 2,5MG

2. Les médicaments stabilisateurs de l'humeur

Les stabilisateurs de l'humeur sont considérés comme la base du traitement pharmacologique des troubles bipolaires. Ils sont utilisés pour prévenir les épisodes maniaques et dépressifs, ainsi que pour maintenir une humeur stable. Les stabilisateurs de l'humeur les plus couramment utilisés sont :

a. Le lithium

C'est le traitement de référence des TB. Il est indiqué dans le traitement curatif des épisodes de manie et d'hypomanie mais aussi comme traitement préventif de ces épisodes. Ce médicament est utilisé depuis les années 1950 et constitue le traitement de première intention dans le TB. (42)

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action exact du lithium n'est pas entièrement compris, mais plusieurs théories ont été proposées.

L'une d'entre elles stipule que le lithium agit sur les neurotransmetteurs impliqués dans la régulation de l'humeur, tels que la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine :

- ⇒ En ce qui concerne la sérotonine, il augmenterait sa libération et inhiberait sa recapture, ce qui aurait pour conséquence neurobiochimique d'augmenter sa concentration extracellulaire et donc d'améliorer sa neurotransmission.
- ⇒ En ce qui concerne la noradrénaline, il a été montré qu'il inhibe sa recapture au niveau synaptique, ce qui augmente également sa concentration dans la fente synaptique et donc améliore sa transmission.
- ⇒ Enfin, en ce qui concerne la dopamine, il inhibe sa libération et réduit sa recapture ce qui a pour conséquence de réduire la transmission dopaminergique.
Cependant, les effets exacts du lithium sur la dopamine peuvent varier en fonction des régions cérébrales.
- ⇒ Aussi, il a été proposé que le lithium pourrait également agir sur l'acétylcholine, un neurotransmetteur impliqué dans la cognition et la mémoire. Le lithium améliorerait sa transmission en inhibant sa recapture présynaptique.

Le lithium améliorerait donc les transmissions noradrénergique, sérotoninergique et cholinergique tandis qu'il réduirait la transmission dopaminergique.

Le lithium peut également affecter la signalisation intracellulaire dans les neurones, en modifiant l'expression de certains gènes et en régulant les voies de signalisation impliquées dans la régulation de l'humeur. Le lithium peut également réguler la neuroplasticité c'est-à-dire la capacité du cerveau à s'adapter et à changer en réponse aux stimuli externes et internes, en augmentant la formation de nouvelles connexions synaptiques.

Le lithium peut également affecter la fonction des ions dans les cellules, en remplaçant les ions sodium et potassium dans les canaux ioniques et en réduisant la libération de calcium dans les cellules. Ces effets peuvent avoir des conséquences sur la signalisation cellulaire et la régulation de l'humeur.

Ainsi, le lithium a un effet complexe sur la signalisation cellulaire et la régulation de l'humeur, impliquant plusieurs voies de signalisation et processus biologiques. Cependant, il est important de souligner que le mécanisme d'action exact du lithium dans le traitement des troubles bipolaires n'est pas encore entièrement compris et fait l'objet de nombreuses recherches cliniques et précliniques. (14)

Utilisation et posologie

Le lithium est généralement utilisé pour traiter les épisodes maniaques aigus, les épisodes dépressifs et pour prévenir les rechutes chez les patients atteints de troubles bipolaires. Les doses recommandées varient en fonction de l'âge, du poids, de la gravité des symptômes et de la réponse individuelle du patient. Les doses de lithium sont généralement administrées une ou deux fois par jour. La dose initiale est généralement faible et est progressivement augmentée jusqu'à ce que la dose thérapeutique soit atteinte.

Les niveaux de lithium dans le sang doivent être surveillés régulièrement pour s'assurer qu'ils sont dans la marge thérapeutique. La concentration minimale efficace est généralement considérée comme étant entre **0,5 et 0,8 mmol/L**. Cependant, elle peut varier en fonction de l'âge, du poids, des médicaments concomitants et de la réponse individuelle du patient. (42)

C'est un médicament à marge thérapeutique étroite, cela signifie que la dose efficace est proche de la dose toxique. C'est pourquoi il est important de surveiller de près la lithiémie afin de minimiser le risque de toxicité et de maximiser l'efficacité du traitement. La surveillance de la fonction rénale et thyroïdienne doit également être effectuée régulièrement pour détecter d'éventuels effets indésirables graves.

La dose initiale recommandée pour l'adulte est de 300 à 600mg de carbonate de lithium, en 2 à 3 fois par jour. Ceci dit, la dose optimale peut varier considérablement en fonction de la réponse individuelle et de la tolérance du médicament.

La dose maximale recommandée chez l'adulte est de 900 à 1200mg par jour, bien que parfois, des doses plus élevées sont nécessaires.

Chez les personnes âgées, les doses de lithium doivent être réduites en raison de la diminution de la fonction rénale et de l'augmentation du risque de toxicité. Chez les enfants et les adolescents, les doses doivent être ajustées en fonction de leur poids. (43)

Pour finir, il est important de noter qu'il faut surtout s'adapter au patient, à sa réponse au traitement et à sa tolérance ainsi qu'aux autres facteurs tels que sa lithiémie et l'évaluation de ses fonctions : rénale et thyroïdienne. Les posologies vues ci-dessus sont des recommandations générales et le traitement du patient doit être, quant à lui, individuel.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique est un aspect important à bien considérer pour comprendre son utilisation thérapeutique.

Pour ce qui est de l'absorption du lithium, il est plutôt bien absorbé par voie orale avec une biodisponibilité de 80%. La nourriture peut retarder son absorption mais cela

n'affecte pas son efficacité globale. Il est ensuite largement distribué dans les tissus corporels y compris le cerveau, les muscles, les os et les glandes sudoripares. Il traverse également la barrière placentaire et est excrété dans le lait maternel. Il n'est pas métabolisé par le foie, il est éliminé par les reins de façon inchangée. Sa demi-vie est d'environ 24h chez les patients avec une fonction rénale normale.

Concernant les possibles interactions, il faut faire attention avec les médicaments qui agissent sur la fonction rénale tels que les AINS, les diurétiques, les IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion). Si un patient prends des médicaments qui peuvent affecter la cinétique du lithium, il faut surveiller de près sa lithiémie. (42,43)

Effets indésirables et toxicité

Le lithium peut provoquer plusieurs effets indésirables (EI), ils peuvent varier en gravité et en fréquence d'un patient à l'autre. Les effets indésirables les plus courants sont :

- Une soif excessive et une miction fréquente : il peut augmenter la production d'urine pouvant provoquer une déshydratation.
- Des tremblements des mains, des bras ou des jambes. Cela est assez fréquent. Ils peuvent affecter le patient à effectuer des tâches fines comme l'écriture par exemple.
- Une prise de poids, elle peut être légère à modérée et peut modifier le métabolisme et les habitudes alimentaires du patient.
- Des nausées et vomissements, surtout en début de traitement.
- Des diarrhées et douleurs abdominales.
- Des troubles de la mémoire et de la concentration. (44)

Heureusement, ces EI sont réversibles avec une diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement.

D'autres EI peuvent être grave et potentiellement mortel. Cette toxicité survient lorsque le niveau de lithium dans le sang est au-delà de la marge thérapeutique. Elle peut entraîner des dommages dans plusieurs système de l'organisme :

- Toxicité neurologique avec confusion, somnolence, manque de concentration, convulsion, coma.
- Toxicité cardiaque avec modification du rythme et hypertension artérielle.
- Toxicité rénale avec une inflammation des tissus rénaux pouvant entraîner une insuffisance rénale.
- Toxicité thyroïdienne avec une hypothyroïdie.

Cette toxicité est généralement associée à une lithiémie supérieur à 1,5 mEq/L, mais certains patients peuvent présenter des signes de toxicité à des niveaux plus faibles. (45)

Surveillance

Il est nécessaire de bien surveiller le traitement au lithium afin de s'assurer qu'il est bien efficace et que les effets indésirables sont minimisés. Les principaux points à surveiller sont la fréquence et la gravité des épisodes maniaques et dépressifs, les effets secondaires cités ci-dessus et les signes de toxicité (déshydratation, troubles de marche, confusion mentale, somnolence...).

Une surveillance paraclinique est également importante afin de garantir la sûreté du traitement, il faut notamment mesurer régulièrement le niveau de lithium dans le sang. Cela doit être fait avant l'instauration du traitement, puis tous les cinq jours en début de traitement puis tous les deux à trois mois lorsqu'il est stabilisé. Aussi, après tout changement de dose ou après tout épisode de déshydratation ou de vomissements importants.

Le lithium est à risque accru de défaut de filtration rénale, d'hypothyroïdie, d'hyperparathyroïdie et de prise de poids. Ainsi, il faut surveiller la fonction rénale avant le début du traitement puis régulièrement au cours de celui-ci. Pour cela, il faut mesurer le taux de créatinine et d'urée dans le sang ainsi que la clairance de la créatinine. Aussi, il faut surveiller la fonction thyroïdienne grâce au dosage de la TSH et de la T4 dans le sang, cela se fait également avant l'instauration du traitement et pendant celui-ci. (42,46,47)

Interactions

De par son métabolisme, c'est un médicament qui présente de nombreuses interactions médicamenteuses, notamment avec d'autres composés pharmacologiques mais aussi avec l'alimentation et certaines substances.

Interactions médicamenteuses

Les diurétiques de l'anse (furosémide) ou les diurétiques thiazidiques (hydrochlorothiazide) peuvent augmenter le niveau de lithium dans le sang en diminuant son excrétion rénale. Ils augmentent l'élimination du sodium, ce qui entraîne une augmentation de la réabsorption rénale du lithium. Cela constitue une association déconseillée, mais dans le cas où on ne peut l'éviter, il conviendra de surveiller la lithiémie et d'adapter les posologies.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) inhibent la formation de prostaglandines qui jouent un rôle dans l'inflammation mais également dans le maintien de la perfusion rénale en entraînant une vasodilatation au niveau du glomérule ce qui améliore le débit de filtration. Donc, lorsqu'ils sont inhibés cela diminue la perfusion rénale et donc l'excrétion du lithium et donc cela augmente son taux dans le sang.

Les antidépresseurs de type ISRS entraînent un risque de syndrome sérotoninergique lors de leur association concomitante avec le lithium. Car comme vu plus haut, le lithium

améliore la transmission sérotoninergique, et les ISRS inhibent la recapture de la sérotonine ce qui augmente la quantité extracellulaire de sérotonine et peut donc provoquer un syndrome sérotoninergique.

La carbamazépine est un antiépileptique dont l'utilisation est déconseillée avec le lithium car cela entraîne un risque de neurotoxicité se manifestant par un syndrome cérébelleux, confusion, ataxie, somnolence. (44,48)

Aussi, le risque de syndrome malin des neuroleptiques est rare mais peut être favorisé par l'ajout du lithium au traitement. Il faut être vigilant aux associations de ce type.

Interactions avec l'alimentation

Le sodium rentre en compétition avec le lithium au niveau du transport actif des tubules rénaux et entraîne une diminution de la réabsorption du lithium s'il est en trop grande quantité. Par conséquent cela augmente son excrétion rénale et donc peut diminuer l'efficacité du traitement. Il faut donc veiller à ne pas se déshydrater et à ne pas consommer trop d'aliments salés.

La caféine augmente le débit urinaire en stimulant la diurèse par l'inhibition de l'hormone antidiurétique (ADH). Ainsi, cela peut diminuer également l'efficacité du traitement. On évite donc une forte consommation de caféine lorsqu'on prend du lithium. Il faut faire attention à la caféine cachée (chocolat). (49)

Interaction avec les substances

Il est déconseillé de consommer de l'alcool lors d'un traitement au lithium. Le mécanisme exact n'est pas connu mais l'alcool n'est pas sans effet sur le système nerveux central et la fonction rénale. De plus, il peut provoquer une déshydratation entraînant des troubles hydro-électrolytiques et donc des perturbations du taux de lithium dans le sang.

De manière générale, il faut éviter toute substance entraînant une sudation excessive car cela entraîne également une déshydratation. (49)

b. Les antiépileptiques

Les antiépileptiques sont utilisés dans la prise en charge des TB en raison de leur efficacité sur la stabilisation de l'humeur et de leurs propriétés régulatrices de l'activité cérébrale. Bien que ces médicaments aient été initialement développés pour traiter l'épilepsie, ils sont bénéfiques pour réduire l'instabilité de l'humeur. On retrouve :

- L'acide valproïque :

Il existe deux spécialités, le Dépakote qui contient du Valpromide, qui est métabolisé par le foie en acide valproïque. Et le Dépakote qui contient du valproate de sodium, qui est le sel de sodium de l'acide valproïque. Ainsi, l'acide valproïque est le métabolite actif dans les deux cas.

Il est indiqué dans la prise en charge de l'épisode maniaque chez l'adulte en traitement alternatif au lithium. (50)

Il agit en potentialisant la voie GABAergique, neurotransmetteur inhibiteur du SNC et bloque également les canaux sodiques ce qui limite l'entrée du sodium dans les cellules et stabilise l'activité neuronale.

La posologie varie en fonction des besoins individuels du patient et de la gravité de la maladie. Elle est généralement initiée à une dose faible et augmentée progressivement jusqu'à atteindre la dose minimale efficace. La posologie initiale usuelle est de 750 mg à 1000mg/j répartie en 2 à 3 prises. La dose d'entretien usuelle est généralement comprise entre 1000 et 2000mg/j répartie en 2 à 3 prises. Cette posologie est déterminée essentiellement en fonction de la réponse clinique du patient car il n'a pas encore été établie de lien entre les concentrations sérique et l'effet thérapeutique.

Le risque majeur avec ce médicament est le risque de malformation congénitale. En effet il est tératogène, ce qui entraîne une surveillance particulière lorsqu'il est pris par une femme. Il est nécessaire de s'assurer que celle-ci est sous contraceptif. Pour cela, lors de la délivrance, le pharmacien d'officine doit vérifier que la patiente possède bien l'accord de soin que son médecin lui a donné et fais signé (Annexe 2).

Il présente également d'autres effets indésirables tels que : Nausées/Vomissements, fatigue et somnolence, prise de poids, des troubles de la coagulation (thrombopénie) et des troubles hépatiques comme une hépatite. La présence d'une hépatite qu'elle soit aigue ou chronique, et une grossesse contre-indique le traitement.

Ainsi, avant l'initiation du traitement il convient de faire un bilan hépatique et de surveiller cette fonction tout au long du traitement. Il faut également s'assurer lors de la délivrance de cette molécule à une femme en âge de procréer que la patiente possède bien son formulaire d'accord de soin signé. Une surveillance hématologique est aussi nécessaire afin de vérifier le taux de plaquette sanguine. (51,52)

- La carbamazépine :

La carbamazépine est dotée de propriétés antiépileptiques, neurotropes et psychotropes. Elle est indiquée dans le traitement de fond de la bipolarité et dans le traitement de la crise maniaque ou hypomaniaque, lorsqu'il y a une contre-indication, une intolérance ou une résistance au traitement de 1^{ère} intention, le lithium. (53)

Son mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé mais il semblerait que ses propriétés anti-maniaques soient dues à son effet dépressif sur la régénération de la dopamine et de la noradrénaline. Elle semble agir sur différents neuromédiateurs, ce qui serait responsable de son effet thymorégulateur : diminution du glutamate, augmentation du GABA, diminution du nombre de récepteurs D2 à la dopamine et augmentation de la sérotonine par inhibition de sa recapture. (53, 54)

La posologie utilisée dans le traitement de l'état maniaque/ hypomaniaque est de 600 à 1200mg/j en 2 prises par jour et dans le traitement de prévention des rechutes est de 400 à 800mg /j en 2 prises également. (54)

Les principaux effets indésirables de la carbamazépine sont des effets gastro-intestinaux (nausées/vomissements, diarrhée ou constipation), des effets neurologiques (sommolence, fatigue, vertiges...), des réactions cutanées (photosensibilité), des troubles hématologiques (leucopénie) et hépatiques (augmentation ASAT/ALAT, hépatite).

Ce qui est important avec cette molécule est qu'elle est un puissant inducteur enzymatique des cytochromes P450. Ainsi il faut faire très attention car elle possède de multiples interactions possibles avec d'autres médicaments. Il faut donc éviter au maximum l'automédication mais aussi la prise concomitante d'alcool car cela aggrave ses effets. Aussi, il faut être vigilant car la carbamazépine diminue l'efficacité de la pilule oestro-progestative. Il est donc important d'utiliser des méthodes de contraception supplémentaires ou des alternatives. Cette molécule est également photo-sensibilisante donc il faut prendre les précautions nécessaires avec le soleil et elle peut être hépatotoxique et hématotoxique. Une surveillance de la fonction hépatique et de la formule sanguine est donc indispensable chez les patients qui prennent de la carbamazépine. Cela doit se faire avant le traitement, puis une fois par semaine lors du premier mois du traitement puis de façon périodique. (53)

De plus, en raison de son activité anticholinergique elle est contre-indiquée en cas de troubles du rythme cardiaque (notamment le bloc auriculo-ventriculaire), de glaucome par fermeture d'angle et d'adénome prostatique. (54)

- La lamotrigine :

La lamotrigine est indiquée dans la prévention des épisodes dépressifs chez le patient bipolaire. C'est un médicament à marge thérapeutique étroite, il faut donc insister auprès du patient sur la rigueur que nécessite ce traitement. D'autant plus, qu'il peut être responsable de réactions cutanées graves.

Son mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé. Cependant, des résultats d'études pharmacologiques suggèrent qu'elle bloque les canaux sodiques voltage dépendant, ce

qui inhibe la dépolarisation de la membrane et donc l'activation des neurones et la libération de glutamate. En modulant cette neurotransmission, la lamotrigine peut aider à stabiliser l'activité neuronale et à atténuer les symptômes des troubles bipolaires.

La posologie de la lamotrigine varie en fonction de différents facteurs, tels que l'âge du patient, les autres médicaments qu'il prend et la présence d'autres conditions médicales. Afin de prévenir l'apparition de réactions cutanées sévères, le traitement commence toujours à une faible dose, que l'on augmente progressivement jusqu'à atteindre la dose efficace minimale. On commence par 25mg/j pendant 2 semaines, puis 50mg/j pendant 2 semaines, puis 100mg/j pendant 2 semaines jusqu'à atteindre la dose d'entretien qu'est de 200mg/j. Cette dose d'entretien doit être ajustée en fonction de la réponse thérapeutique et de la tolérance du patient.

Les effets indésirables les plus redoutés avec ce traitement sont les réactions cutanées possibles. En effet, la lamotrigine peut entraîner dans de rares cas un syndrome de Stevens-Johnson ou un syndrome de Lyell. Ce sont des affections cutanées graves, caractérisées par une réaction inflammatoire étendue de la peau et des muqueuses, cela nécessite une hospitalisation et peut mettre la vie du patient en danger. Ces réactions peuvent survenir à tout moment du traitement mais elles sont plus susceptibles d'apparaître lors de l'introduction du traitement notamment lors d'une augmentation rapide de la posologie. Ainsi, il est crucial de consulter son médecin devant tout signe cutané. Cette molécule présente d'autres effets indésirables moins graves mais plus fréquents tels que des troubles digestifs : nausées et vomissements, des céphalées, de la fatigue, des douleurs articulaires, de l'agressivité, de l'irritabilité... (55-57)

c. Les neuroleptiques atypiques

Dans un premier temps, il convient de se demander pour cette classe thérapeutique s'ils se définissent comme thymorégulateur ou bien comme traitement adjuvant dans la prise en charge des TB. Les neuroleptiques ont longtemps été considérés comme des traitements adjuvants puisque leur utilisation à long terme n'était pas recommandée du fait des risques d'effets indésirables. Mais l'arrivée des neuroleptiques atypiques, les antipsychotiques de deuxième génération, a fait basculer ces molécules aux niveaux de « thymorégulatrices ». Ainsi, on les retrouve aujourd'hui dans les recommandations internationales en association. (20)

Les neuroleptiques sont classés selon leur génération, on retrouve les neuroleptiques typiques dits de première génération et les neuroleptiques atypiques dits de deuxième génération. Leur différence est dans leurs mécanismes d'action. En effet, ceux de première génération ont un spectre d'action neurologique beaucoup plus large, ils agissent sur les récepteurs dopaminergiques (D1 et surtout D2), les récepteurs muscariniques, les récepteurs sérotoninergiques (5-HT3), les récepteurs histaminiques et les récepteurs

adrénergiques. Les atypiques plus sélectifs pour la dopamine et la sérotonine, présentent moins d'effets indésirables ce qui les rends plus intéressants. (4)

Ces derniers s'ajoutent donc à la pharmacopée des traitements des épisodes maniaques. Les molécules présentant une AMM pour les états maniaques en France sont : l'olanzapine, l'aripiprazole, la rispéridone et la quétiapine. On les utilise lorsqu'il y a dans la clinique du patient des distorsions de perception (confusion, idées délirantes, hallucinations...), cela a pour objectif d'atténuer la souffrance de l'individu, de corriger le fonctionnement psycho-affectif et psycho-social, et de minimiser le risque suicidaire lié à la maladie.

La quétiapine a pour particularité d'être la seule à détenir une indication spécifique pour l'état de dépression bipolaire.

Cependant, ces molécules présentent de nombreux effets indésirables qui peuvent compromettre la poursuite du traitement :

- Des effets métaboliques avec hyperglycémie, diabète, hyperlipidémie, prise de poids et hyperprolactinémie.
 - Des effets cardiaques avec un allongement de l'intervalle QT qui représente un risque de torsade de pointe.
 - Des effets hématologiques avec une leucopénie.
 - Des effets périphériques avec notamment un risque d'hypotension orthostatique.
- (58)

Aussi, il existe deux évènements rares mais gravissime pouvant arriver :

- Le syndrome malin des neuroleptiques caractérisé par une hyperthermie, des sueurs, des troubles de la conscience, une salivation excessive...
- L'agranulocytose caractérisé par une leucopénie, des maux de gorges, des aphtes ou une fièvre anormale.

Cela constitue dans les deux cas une urgence médicale. (59)

De plus, ils sont associés à une multitude d'interactions et leur utilisation doit faire l'objet d'une attention particulière. Ils ne doivent pas être associés à d'autres médicaments qui allongent le QT (anti-arythmiques, ISRS, imidazolés, autres antipsychotiques...). Il faut être prudent lorsqu'on les associe à des médicaments dépresseurs du système nerveux central tels que les opiacés, les benzodiazépines, les hypnotiques mais aussi il faut être très vigilant lors d'une prise concomitante d'alcool.

3. Les antidépresseurs

La manie définit les troubles mais la dépression reste l'enjeu majeur du traitement. Car de façon générale, les phases dépressives sont plus longues et plus nombreuses et que leur complication est l'issue la plus tragique, le suicide.

Les antidépresseurs sont classiquement le traitement de choix de la dépression mais pas chez le patient bipolaire. Non pas qu'ils ne soient pas efficaces mais cela déstabilise la maladie et peut entraîner un virage maniaque et l'enchaînement de cycles rapides. Cependant, si l'épisode est sévère et que le patient présente des idées suicidaires leur utilisation s'impose. Elle ne peut se faire que sous couvert d'un traitement de fond thymorégulateur et sous une étroite surveillance de l'état clinique. (60)

On peut diviser ces médicaments en deux catégories, les plus anciens, la première génération avec les tricycliques et les plus récents, ceux de deuxième génération avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSNa). Ils présentent une efficacité similaire mais se différencient sur leurs profils d'effets indésirables, ceux de deuxième génération sont beaucoup mieux tolérés ce qui justifie leur utilisation en première intention.

- Les ISRS :

Comme cités dans le tableau 3 ci-dessus, ils se composent de l'escitalopram, du citalopram, de la sertraline, de la fluoxétine, de la paroxétine et de la fluvoxamine.

Ces différentes molécules agissent en bloquant -comme leur nom l'indique- la recapture de la sérotonine en inhibant son transporteur SERT. Ainsi, la sérotonine se retrouve en plus grande quantité et plus longtemps dans la fente synaptique ce qui permet une stimulation plus importante des récepteurs post-synaptiques et donc augmente la neurotransmission sérotoninergique. Il semblerait que parmi les récepteurs sérotoninergiques retrouvés en post synaptique, ce soit le récepteur 5-HT1A qui joue le rôle le plus important dans la dépression. (61)

Ils sont dits « sélectifs » puisqu'ils agissent préférentiellement sur le SERT mais des études mettent également en évidence une affinité, bien que plus modeste, vis-à-vis d'autres cibles qui peuvent causer des effets indésirables. En effet, ils ont également une affinité pour les transporteurs de la noradrénaline ainsi que pour les récepteurs alpha et bêta-adrénergiques, dopaminergiques, histaminergiques et muscariniques.

Concernant les effets indésirables, on retrouve couramment en début de traitement des effets digestifs (nausées, vomissements et constipation) qui sont le plus souvent transitoires et des dérèglements sexuels avec une baisse de la libido (réversible à l'arrêt du traitement). Il est important de faire une diminution des doses progressivement avant l'arrêt du traitement afin de limiter le risque de rechute. (62)

Il faut être très vigilant aux associations avec d'autres molécules aux propriétés sérotoninergiques (tricycliques et IMAO, lithium, tramadol, triptans) afin de prévenir un

syndrome sérotoninergique. Celui-ci est souvent méconnu mais justifie l'arrêt du traitement, il associe un ensemble de symptômes divers et variés :

- Nausées
- Sueurs, dérégulation thermique, hyper ou hypo-tension
- Myoclonies, tremblements
- Confusion, agitation voire coma

Aussi, il existe un risque d'augmentation de l'intervalle QT notamment avec l'escitalopram et le citalopram ce qui contre-indique l'utilisation d'un autre médicament susceptible de modifier ce paramètre.

Ils peuvent également altérer l'agrégation plaquettaire, car celle-ci nécessite la fixation de la sérotonine pour s'activer. Il faut donc être vigilant lorsqu'on les utilise chez des patients avec des maladies hémorragiques ou bien des patients qui prennent des médicaments qui perturbent l'hémostase. (62)

En cas de virage maniaque franc, il faut interrompre le traitement

- Les ISRSNa :

En France, trois ISRSNa possèdent une autorisation de mise sur le marché : la venlafaxine, la duloxétine et le milnacipran.

Leur mécanisme d'action se définit par l'inhibition concomitante de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline par l'inhibition respective des transporteurs SERT et NET pré-synaptiques, Ceci a pour effet pharmacodynamique de renforcer les neurotransmissions sérotoninergique et noradrénergique dans le système nerveux central. La venlafaxine et la duloxétine ont une meilleure affinité et une meilleure activité d'inhibition pour le transporteur SERT à faible dose, tandis que l'inhibition de NET n'apparaît qu'à plus forte dose. Le milnacipran au contraire, est un inhibiteur plus puissant du NET que du SERT. Ces molécules ont aussi l'avantage de ne pas posséder d'activité anticholinergique.

L'action de cette classe sur la transmission de la noradrénaline peut entraîner en début de traitement une augmentation du rythme cardiaque et de la pression artérielle. Aussi, on retrouve de façon fréquente et réversible des nausées, des vertiges et des somnolences et dans de plus rares cas des vomissements, des tremblements et des troubles de l'érection.

Cette classe n'est pas connue pour entraîner une augmentation de l'intervalle QT contrairement à la précédente. Par contre, le risque de syndrome sérotoninergique est le même que pour les ISRS. Ainsi, ils sont contre-indiqués avec les IMAO dont l'effet est aussi d'augmenter le tonus sérotoninergique. De plus, ces médicaments sont contre-indiqués

avec l'administration concomitante d'adrénaline ou de noradrénaline car cela représente un risque d'hypertension paroxystique et de la clonidine car cela risquerait d'inhiber l'effet antihypertenseur de celle-ci. (63)

Ces deux types d'antidépresseurs sont les molécules les plus récentes que l'on trouve sur le marché pour cette pathologie psychiatrique. Elles sont préférentiellement utilisées en première intention pour traiter le trouble dépressif unipolaire et sont également très utilisées dans la prise en charge du trouble dépressif bipolaire (avec les précautions nécessaires). Elles ont des effets indésirables beaucoup moins marqués que les tricycliques et sont donc mieux tolérées. Aussi, ils ont l'avantage d'être moins à risque de provoquer un virage maniaque. (64)

Ce risque est assez controversé dans la littérature scientifique. En effet, de nombreuses études établissent un lien entre la prise d'un traitement antidépresseur et un changement de l'humeur. L'équipe du Dr Chih-Ken démontre dans leur étude que l'utilisation d'antidépresseurs chez des patients souffrant de TB de type I lors d'un épisode dépressif augmente significativement le risque de virage maniaque par rapport à des patients qui ne sont pas traités avec des antidépresseurs. (65)

De plus, il est établi que les médicaments possédant une activité sur une ou plusieurs monoamines sont à risque de virage maniaque. En effet, d'un point de vue biologique, cela entraîne une augmentation de la disponibilité des catécholamines ce qui induit une régulation positive des facteurs impliqués dans la neuroplasticité et à une sensibilité accrue des récepteurs post-synaptiques ce qui est en faveur d'un virage maniaque.

Cependant la relation entre un changement d'humeur et les antidépresseurs n'est pas claire car cela reste difficile d'imputer un virage maniaque au médicament et non à l'évolution naturelle de la maladie. Ou encore à d'autres facteurs exogènes tels que la prise de psychostimulants ou le manque de sommeil.

Toutefois, ce phénomène est très largement décrit dans la littérature et la co-prescription d'un traitement thymorégulateur est indispensable afin de prévenir tout risque de switch maniaque. Le rôle de ce dernier est surtout prouvé lors d'une association sur une longue période.(66)

Les antidépresseurs tricycliques dits « autres antidépresseurs » ne seront pas traités dans cette thèse puisqu'ils ne sont pas recommandés dans la dépression bipolaire.

4. Les anxiolytiques

Les benzodiazépines sont les substances à visée anxiolytique. Ce sont les molécules les plus utilisées en raison de leur efficacité rapide et de leur faible toxicité bien que le risque de pharmacodépendance soit élevé. Ce sont des modulateurs allostériques positifs du

récepteur GABA-A du GABA, c'est-à-dire que les molécules se fixent sur ce récepteur transmembranaire et potentialisent l'inhibition induite par le GABA en augmentant le temps et/ou la fréquence du canal chlore (Cl-) associé à ce dernier ce qui augmente l'effet hyperpolarisant du GABA.

De part ce mécanisme d'action assez large, cette classe thérapeutique possède cinq grandes propriétés pharmacologiques : anticonvulsivante, myorelaxante, amnésiante, sédative, anxiolytique ce qui explique leur utilisation clinique aussi bien pour traiter les crises d'épilepsie que les états anxieux. L'activité anxiolytique est puissante, elle permet d'atténuer les craintes et les tensions irraisonnées ainsi que l'hyperactivité neurovégétative. L'activité amnésiante est rarement recherchée et constitue surtout un effet indésirable. L'action sédative, quant à elle, peut à la fois constituer un effet délétère mais est parfois recherchée pour traiter des troubles du sommeil, auquel cas on privilégiera les molécules présentant une courte demi-vie.

Chez les patients de 65 ans et plus, il convient de diminuer la dose car le métabolisme diminue ce qui augmente les concentrations plasmatiques des benzodiazépines et entraîne un risque de chute. Ainsi, on divise toujours par 2 ou par 3 la dose lors de l'introduction d'une de ces molécules chez le patient âgé.

On distingue les benzodiazépines à longue demi-vie et celle à courte demi-vie. Ainsi que celle avec un métabolite actif ou non.

Tableau 4 : Les benzodiazépines à action courte (demi-vie < 20 heures)

DCI et spécialités	Demi-vie	Métabolite actif
Clotiazepam VERATRAN	4h	Oui
Oxazepam SERESTA	8h	Non
Alprazolam XANAX	10-20h	Oui
Lorazepam TEMESTA	10-20h	Non

Tableau 5 : Les benzodiazépines à action longue (demi-vie > 20 heures)

DCI et spécialités	Demi-vie	Métabolite actif
Bromazepam LEXOMIL	20h	Non
Clobazam URBANYL	20h	Oui
Diazepam VALIUM	30-40h	Oui
Loflazepate VICTAN	70h	Oui
Clorazébate TRANXENE	30-150h	Oui
Prazepam LYSANXIA	30-150h	Oui

Le traitement par ces molécules entraîne différents risques, notamment celui d'une dépendance pharmacologique mais aussi une interaction avec l'alcool (autre modulateur allostérique positif du GABA), un risque de sédation pouvant être dangereux si le patient conduit par exemple. C'est pour cela que la durée du traitement doit être la plus brève possible et ne doit jamais excéder 12 semaines en incluant la réduction de dose. De plus

on adapte le traitement en fonction de la réponse clinique du patient en privilégiant la dose minimale efficace. (67)

Nous avons vu les différentes classes thérapeutiques et les principales molécules utilisés pour traiter les patients atteints de TB. Ce sont des traitements efficaces mais celle-ci dépend en grande partie de l'observance du patient. L'observance c'est la mesure dans laquelle un patient va suivre les recommandations de son médecin et de son pharmacien en matière de médicament et de mode de vie. Dans notre cas, l'observance est cruciale pour plusieurs raisons :

- **La stabilisation de l'humeur** : c'est le rôle du traitement thymorégulateur, seulement cela nécessite une utilisation constante et régulière.
- **La prévention des rechutes** : plus l'observance est rigoureuse moins le patient risque de rechuter.
- **L'amélioration de la qualité de vie** : l'observance aide le patient à mieux gérer les symptômes et à maintenir des relations sociales positives. Cela a aussi un impact positif sur la relation entre le patient et sa famille, son entourage.
- **La réduction des hospitalisations d'urgence** : ils sont moins susceptibles de faire des crises sévères nécessitant une hospitalisation s'ils prennent leur traitement rigoureusement. Cela peut être traumatisant pour le patient d'une part et très coûteux pour le système de santé français d'autre part.
- **Le renforcement de l'alliance thérapeutique** : lorsque les patients sont observants, cela montre leur engagement envers leur bien-être renforçant ainsi la relation avec l'équipe de soin de santé. Cela favorise une communication ouverte.

L'observance des traitements est donc un élément essentiel. En tant que pharmacien d'officine, nous nous devons d'élaborer un plan de traitement approprié et d'encourager le patient à être régulier et rigoureux dans la prise de son traitement. Nous avons un vrai rôle de conseil, d'éducation et de sensibilisation.

B. PRISE EN CHARGE NON MÉDICAMENTEUSE

1. Electroconvulsivothérapie (ECT)

Il s'agit de là d'une pratique extrêmement stigmatisée majoritairement dû à de la désinformation et à une vision trop archaïque par la population générale. Pourtant, cela est une éventualité thérapeutique bien que les troubles bipolaires ne constituent pas l'indication principale.

On peut y avoir recours aussi bien lors d'un épisode maniaque sévère pour calmer les psychoses que lors d'un épisode dépressif majeur pour éradiquer les idées suicidaires. En revanche, cela est toujours une solution de dernier recours lorsque les thérapeutiques pharmacologiques ne sont pas efficaces.

L'acte se fait sous anesthésie générale (contrairement aux croyances), sur un patient à jeun depuis 8h. Un bloc de morsure leur est placé dans la bouche pour protéger leur langue et leurs dents. Leurs constantes sont enregistrées en continue. Les électrodes sont placées sur leurs tempes en bi ou unilatérale. Lorsque l'ECT est unilatérale, l'électrode est placée préférentiellement sur la tempe droite pour minimiser l'amnésie rétrograde. Ensuite la crise est induite par l'impulsion d'une onde au travers des électrodes.

L'ECT est une procédure relativement sûre et qui présente un risque plutôt faible. Les patients ont généralement besoin de plusieurs séances pour avoir un effet durable. La plupart des patients qui subissent cette technique répondent de façon bénéfique sans aucune séquelle indésirable. Il est important de bien éduquer le patient et son entourage au sujet de la technique car le manque de connaissance à ce sujet porte préjudice à cet acte qui a prouvé son efficacité depuis de nombreuses années. (68)

2. Psychothérapies

a. Thérapie cognitive et comportementale (TCC)

C'est une technique de psychothérapie proposée chez les patients avec un diagnostic avéré et sous traitement thymorégulateur depuis au moins six mois dont les résultats ne sont que partiels.

Elle se pratique à distance de tout épisode thymique donc en phase euthymique où l'humeur est stable. Il existe différents programmes mais pour les patients bipolaires la structure est toujours similaire avec une première phase éducative suivie d'une phase de techniques particulières pour finir par une phase de consolidation.

Le principal objectif de cette thérapie est de favoriser l'observance dans la prise du traitement thymorégulateur et donc de prévenir du risque de rechute et de récurrence. Plusieurs axes y sont abordés :

- La perception de la pathologie et des traitements,
- Les habitudes quotidiennes telles que la prise des repas, le temps de sommeil, les activités physiques et les interactions sociales et professionnelles,
- Un rappel des signaux d'alerte précurseurs d'un épisode afin de pouvoir prévenir des symptômes,
- L'identification des facteurs de stress pouvant mener à une rechute. (20)

Les TCC sont souvent sous forme de 15 à 25 séances qui durent de 45 minutes à 1 heure.

b. Thérapie interpersonnelles et d'aménagement des rythmes sociaux (TIPARS)

C'est une méthode de psychothérapie qui regroupe trois techniques :

- Une thérapie interpersonnelle
- Une thérapie d'aménagement des rythmes sociaux
- Une psychoéducation

Elle est destinée aux patients qui souffrent pendant les épisodes dépressifs, contrairement à la TCC. L'objectif est ici d'identifier les dysfonctionnements liés au quotidien du patient et de trouver les clefs pour les résoudre. Car les situations de stress sont souvent responsables d'un dérèglement des rythmes et des routines qui vont être à l'origine des épisodes par manque de capacités d'adaptation du patient bipolaire. (20)

3. Éducation thérapeutique du patient et des proches

Une approche psychosociale peut être associée car bien que les thérapeutiques médicamenteuses soient essentielles, l'intervention psycho-sociale joue un rôle en améliorant pour le patient la compréhension de la maladie et de ses conséquences. De plus, elle permet une meilleure adhérence aux traitements par le patient et est donc préventive en diminuant la vulnérabilité aux épisodes ultérieurs. (40)

Cet enseignement se fait par l'intermédiaire de différents professionnels de santé, des psychiatres, psychologues, infirmiers psychologues ou encore des pharmaciens. Cela se fait en dehors des épisodes extrêmes de la maladie.

L'objectif est de faire du patient un « expert de sa pathologie et de son traitement ». Cela repose sur le principe d'éducation où l'on explique aux patients, réunis en groupe, leur maladie en détaillant les différents mécanismes biologiques et chimiques responsables de leurs symptômes ainsi que la nécessité d'un traitement et d'un suivi psychiatrique. Les patients sont donc sensibilisés à l'importance d'être observant et cela les rend acteur de leur maladie. L'objectif principal, qui est de faire baisser le nombre de rechutes et d'augmenter les phases de rémission, est donc partagé avec le patient afin de le motiver et de le rendre observant. Ainsi, si le respect des traitements est amélioré par conséquent leur qualité de vie est optimisée et le risque de rechute diminue nettement. (69)

Les principaux objectifs sont donc :

- Une **optimisation du traitement médicamenteux** par une meilleure observance,
- La **prévention des récurrences et une diminution du nombre et de la durée d'hospitalisation,**
- L'**amélioration de la qualité de vie du patient** (personnelle, familiale, professionnelle, relationnelle),
- La **consolidation de l'alliance thérapeutique.**

Pour atteindre ces objectifs, il faudra développer différents points au fil des séances :

- ⇒ L'acceptation du trouble, il faut lutter contre la stigmatisation de la notion de maladie mentale par l'information et le soutien des patients et de leurs entourages.
- ⇒ Il faut bien expliquer les traitements et leurs objectifs, les effets indésirables et leur gestion afin de favoriser l'observance.
- ⇒ Prévenir des abus de substances en sensibilisant les patients à ce sujet car il est clairement établi que la consommation de substance favorise le risque de récurrence.
- ⇒ Faciliter l'identification des symptômes annonciateurs d'une récurrence, on peut proposer d'avoir recours à un agenda d'humeur, avec différents schémas comme des échelles ou des graphiques pour que le patient puisse se situer. Il peut être utile d'y faire participer l'entourage également afin d'avoir leur point de vu. C'est important de pouvoir les déceler car bien souvent un réajustement des traitements et un renforcement des règles hygiéno-diététique est suffisant à contrôler les variations thymiques.
- ⇒ Apprendre à contrôler les situations de stress et aider à respecter les règles hygiéno-diététiques. Il y a des situations à éviter afin de prévenir des récurrences tels que le surmenage, les carences de sommeil, les cassures de rythme sociaux. On peut proposer la tenue d'un carnet de sommeil avec pour but d'avoir un rythme régulier. La gestion des situations stressantes contribue à stabiliser l'humeur.
- ⇒ Améliorer les relations interpersonnelles et le fonctionnement social.
- ⇒ Réduire le risque suicidaire par l'éducation à la reconnaissance des signaux d'alarme ainsi que l'identification des situations favorisant ce risque. (70)

La psychoéducation recouvre ainsi trois domaines d'action :

- La dimension pédagogique : partager avec pédagogie, de façon claire et structurée les connaissances sur la maladie, le traitement et discuter avec le patient de manière à le rassurer sur sa pathologie et sa prise en charge.
- La dimension psychologique : soutenir le patient, l'amener à accepter son traitement, lui donner l'espoir d'une amélioration, associer les proches...
- La dimension comportementale : mettre l'accent sur la régularité des rythmes sociaux (sommeil, horaires de travail, repas...).

4. Importance de la famille et de l'entourage du patient

La maladie bipolaire est souvent à l'origine de conflits et d'affrontements notamment dans les accès aigus, ce qui peut causer des fractures émotionnelles au sein du foyer familial. L'entourage du patient vit souvent dans l'appréhension et l'anticipation des rechutes. Les phases dépressives causent un sentiment de culpabilité et d'impuissance chez les proches, ils se sentent démunis face à cette immense souffrance que rien ne semble soulager. Les phases maniaques, quant à elle, positionnent les proches dans un rôle inconfortable aux yeux du patients, ils sont soudain un obstacle à leurs projets grandioses causés par les accès d'excitation. Ce sont les phases les plus compliquées à vivre pour l'entourage car le patient maniaque impose souvent son rythme, il est difficile

de suivre la cadence et d'en supporter les conséquences, parfois désastreuses (achats compulsifs, provocations publiques, conduites à risque, adultères...). (71)

Ils se sentent souvent incompris, et c'est d'ailleurs souvent le cas, ils sont dans un tel « tourbillon » émotionnel, la neurochimie intracérébrale est tellement modifiée que certaines manifestations comportementales non naturelles peuvent apparaître. Un jour au comptoir, un patient bipolaire m'a dit « *quand je suis en phase down, il n'y a rien qui va en moi, je me sens si mal mais quand je remonte la pente, je me sens revivre, je suis à fond et finalement c'est les autres que je dérange, mais moi je me sens tellement bien* ». Il disait que ce sentiment lui manquait, c'est une telle excitation que ça s'apparente à drogue d'abus. Cette phrase m'a fait réfléchir et c'est bien là que se crée le fossé, lorsque le malade se sent à l'apogée de sa forme, ce sont les difficultés qui naissent pour les proches.

Bien évidemment, le patient bipolaire n'apporte pas que de la souffrance à son entourage. Ce sont souvent des personnalités généreuses, créatives et sensibles. Les états hypomaniaques légers sont plutôt bien vécus par l'entourage. La vie avec un patient souffrant de TB s'apparente à une aventure affective mouvementée avec ses joies et ses peines, plus qu'à un pénible accompagnement dans la maladie. (72)

De plus, les proches ne mettent souvent pas de limites à leur engagement. Mais accompagner une personne souffrant d'une maladie chronique est extrêmement exigeant et nécessite de nombreuses compétences. Il importe de connaître la maladie et le réseau de soin, de savoir demander de l'aide aux bonnes personnes, d'obtenir les interventions adaptées dans les moments propices. C'est pour cela que le pharmacien a un rôle important là aussi. Il se doit d'éduquer l'entourage du patient et de leur apporter son soutien. Notamment en expliquant la pathologie et ce que ça implique. Il convient de leur rappeler qu'il faut dissocier la personne de la maladie et que parfois c'est la maladie qui s'exprime. Il peut également proposer des groupes qui constituent des lieux d'entraides. Les soignants sont souvent très accablés sur le patient, mais les aidants ont aussi besoin de notre soutien. (73)

D'autant plus que des proches bien informés peuvent apporter un soutien efficace et contribuer à la diminution du nombre de rechutes et à leurs conséquences. L'entourage apprend à différencier un « bon jour » d'un état hypomane et « un mauvais jour » d'un état dépressif. Le fait d'avoir une meilleure connaissance du trouble bipolaire permet ainsi aux proches de se sentir mieux préparés à faire face aux moments difficiles, en particulier lors des rechutes. (74)

III. LE SUIVI DU PATIENT BIPOLAIRE À L'OFFICINE

A. RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

Le pharmacien d'officine dispose de nombreux atouts pour intervenir dans l'éducation thérapeutique du patient et dans la prévention de la santé car il est accessible et disponible sur de larges plages horaires, il est facile d'accès, il y a toujours une pharmacie à côté. De plus, la relation avec le patient est généralement de confiance car il a une bonne connaissance de ses patients et notamment du contexte familial et professionnel, des antécédents médicaux et il peut accéder à l'historique médicamenteux. (75)

Cela fait du pharmacien d'officine un acteur de santé de proximité. Il est responsable du bon usage du médicament et ses principales missions sont d'aider les patients dans la compréhension de leur maladie et de leurs traitements, de les conseiller au mieux et de leur expliquer les modalités particulières de prise de certains médicaments mais aussi d'aider les patients dans l'apprentissage de l'auto-surveillance, de les soutenir et de les accompagner, et pour finir de les sensibiliser par l'information aux enjeux de santé publique.

Face à l'augmentation de l'espérance de vie et à l'évolution des pathologies vers la chronicité, le système de santé est poussé à se réinventer. Aussi la crise de la Covid-19 a fait du pharmacien d'officine un acteur indispensable dans la prise en charge des patients et a démontré ses compétences et l'importance de son rôle. Suite à cela, l'assurance maladie a souhaité étendre les missions du pharmacien afin de faire de ce métier un atout majeur pour la promotion de la santé publique et dans la prise en charge globale du patient. (76)

Il s'agit de missions destinées à améliorer la santé globale de la population par des stratégies de prévention avec notamment :

- La vaccination : les pharmaciens sont désormais autorisés à prescrire et à administrer les vaccins du calendrier vaccinal : Covid-19, grippe, diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, papillomavirus humain, hépatite A et B, méningocoque de type A B C Y et W, pneumocoque et la rage, aux personnes de 11 ans et plus et cela depuis le 8 août 2023.

Les patients de plus de 11 ans peuvent donc se présenter sans prescription de leur médecin au comptoir de leur pharmacie pour effectuer leurs rappels de vaccin.

- Le dépistage du cancer colorectal : c'est une action de prévention primaire qui consiste à délivrer à toutes personnes entre 50 et 74 ans qui le souhaite, un kit de dépistage avec les conseils associés.
- Les tests d'orientation de diagnostic des angines (TRODs) : c'est un outil pertinent pour différencier une angine virale d'une angine bactérienne et donc lutter contre l'antibiorésistance.

Mais aussi, dans une démarche d'amélioration de la qualité de la prise en charge individualisée et faveur d'une meilleure observance, les entretiens pharmaceutiques des patients souffrants de maladie chronique constitue une des nouvelles missions par la convention nationale ce qui est une grande avancée pour le métier d'officinal. Ces entretiens sont destinés aux patients souffrants de maladies chroniques. Actuellement ils sont mis en place pour les patients diabétiques, les patients sous anticoagulants oraux et les patients sous anticancéreux oraux. (77)

L'objectif est là de nourrir la relation de confiance entre le patient et le pharmacien avec des entretiens privés dans un espace de confidentialité éloigné des comptoirs parfois agités et dépourvus d'intimité. Ces entretiens se basent sur beaucoup de communication, une écoute active, de l'empathie, du respect et une absence de jugement. Au-delà des recommandations particulières de prises des médicaments, ils visent à soutenir le patient dans la gestion de sa maladie et les changements qu'elle engendre sur son mode de vie. Le pharmacien aide le patient à explorer les différents problèmes et les solutions, le but étant de rendre le patient acteur de sa maladie.

De plus le pharmacien possède un rôle de médiateur entre le prescripteur et le patient, c'est aussi lui qui est en contact régulier avec le patient entre les visites chez le médecin. Il est donc bien placé pour s'assurer de l'efficacité d'un traitement et pour reconnaître l'amélioration ou la dégradation de l'état de santé du patient ainsi qu'une éventuelle non-observance du traitement.

Pour finir, être pharmacien d'officine, c'est revêtir une multitude de casquette au sein d'un même lieu. Hier « gardien des poisons », le pharmacien est aujourd'hui au centre du système de santé français. Il devient petit à petit un acteur majeur de la prévention et des actions de santé publique.

B. LA PLACE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT BIPOLAIRE

Le pharmacien d'officine et son équipe ont un rôle et une place importante dans l'adhérence du patient à son traitement. Cette observance thérapeutique n'est souvent que partielle et est responsable de rechutes thymiques. En plus des différentes thérapies et programmes d'éducation thérapeutique, l'accompagnement dans la prise du traitement avec des conseils personnalisés et le suivi de la pathologie au quotidien du pharmacien permet de prévenir au mieux le risque de rechute.

1. Lien patient-pharmacien

a. Avec le patient

Les personnes souffrant de maladies psychiatriques sont depuis toujours victimes de stigmatisation de la part du reste de la population. Elles sont mises en marge de la société et cela depuis longtemps. Autrefois internés dans des asiles, ils étaient complètement coupés de la société. De nos jours, les traitements médicamenteux permettent la désinstitutionnalisation, la situation des malades est améliorée mais souffrir d'une maladie mentale constitue toujours un obstacle pour mener une vie qualifiée de « normale ».

Les troubles bipolaires sont sujets de beaucoup de préjugés puisque beaucoup confondent cette pathologie avec un trait de caractère pour définir quelqu'un de lunatique, menteur et manipulateur. Le terme bipolaire est souvent utilisé à tort dès qu'une personne change tout le temps d'avis, s'énerve pour un rien, ou à des sauts d'humeur. L'une des principales croyances est que la personne bipolaire alterne les épisodes de manie et de dépression du jour au lendemain tandis que bien au contraire un épisode dure au minimum plusieurs semaines voire plusieurs mois. (78)

Les professionnels de santé, dont les pharmaciens d'officine, ont un rôle à jouer pour lutter contre les stéréotypes et la stigmatisation à l'encontre du patient souffrant de trouble bipolaire. Le pharmacien doit être un vecteur de discours positif au sujet de la maladie et de ses traitements, aussi bien envers le patient que la population générale. Pour cela, le professionnel de santé doit avoir une bonne connaissance de la maladie et des différentes stratégies thérapeutiques.

Le pharmacien d'officine doit établir une relation de confiance avec son patient afin de pouvoir l'accompagner au mieux, pour cela il se doit d'être dépourvu de toute appréhension au sujet de la maladie.

b. Avec les aidants

Le rôle d'aidant du bipolaire est difficile à assumer et pourtant le rôle des proches est important dans le succès du traitement de la maladie. L'entourage peut s'impliquer en ayant une bonne compréhension des troubles et des traitements notamment grâce à la psychoéducation évoquée précédemment. Il peut ainsi soutenir et surveiller la bonne prise du traitement mais aussi être attentif aux éventuelles rechutes.

L'entourage occupe une place importante dans l'évolution clinique du patient et cette charge mentale peut-être lourde et très difficile à vivre. Le rôle d'aidant est fréquemment associé à une détérioration de la santé physique et mentale, des relations sociales et de la vie financière. Souvent ils ressentent de la frustration, de la colère, de l'embarras, de la

peur et de la tristesse face au comportement du membre de leur famille touché par la maladie.

Ce « poids » des aidants est souvent négligé dans la prise en charge puisque l'on se concentre davantage sur la réussite du traitement pour le patient et de son bien-être à lui. Mais qui prend soin de celui qui prend soin ? (79)

En tant que professionnel de santé de proximité, le pharmacien d'officine peut avoir des relations avec ces aidants. Il est important de leur prêter une écoute attentive et de prendre le temps pour eux au comptoir. Il se doit d'être capable de répondre à leurs interrogations, de les soutenir et de les encourager. Leur présence est essentielle au bon équilibre du patient, il est donc important de ne pas les négliger.

2. Notion d'observance thérapeutique

L'observance se définit par le respect de la prescription, la parfaite concordance entre la conduite du patient, la prescription et les conseils du médecin. On parle aussi d'alliance thérapeutique ou encore d'adhésion au traitement. Le terme d'adhésion suggère un degré d'acceptation plus réfléchi et mieux consenti par le patient, il y a une notion de motivation et d'implication par ce dernier.

Cela fait l'objet d'un problème de santé publique puisqu'aujourd'hui il est estimé que 20 à 50 % des patients seraient non observant. L'enjeu est grand puisque le problème est double, cela cause à la fois des complications pour le patient mais aussi cela entraîne un surcoût économique pour le système de soin français car cela entraîne une augmentation du nombre et de la durée des hospitalisations. (21)

Ce phénomène se retrouve dans toutes les disciplines médicales mais d'autant plus dans les troubles psychiatriques. (80) Une bonne observance ne se situe pas à 100%. En psychiatrie, on dit qu'un patient « observant » suit 75 à 80% des recommandations de son médecin.

L'origine de ce problème est multifactorielle, cela peut être liée au médicament ou bien au patient et à sa pathologie dans notre cas.

- Facteurs liés au médicament :

Le médicament en lui-même peut être un frein à l'adhésion du patient. En effet, une mauvaise tolérance peut entraîner l'arrêt du traitement. Cette mauvaise tolérance peut être due aux effets indésirables, il est donc important d'en discuter et de rechercher des éventuelles problématiques afin de conseiller au mieux le patient. Aussi, cela peut être un problème de dosage, on recherche toujours le dosage qui permet la meilleure efficacité compatible avec une bonne qualité de vie. La stratégie thérapeutique est toujours au cas par cas, à adapter selon les réponses cliniques du patient.

De plus, le délai d'action de certains médicaments et aussi un facteur de rupture avec le traitement. Ils peuvent être longs pour certaines molécules (jusqu'à 4 semaines) et lorsque le patient ne perçoit pas ou peu d'amélioration clinique, il est plus enclin à interrompre son traitement.

Aussi, les changements de traitements peuvent être une source de rupture de l'alliance thérapeutique. Il est donc important de trouver rapidement le bon médicament à la bonne posologie.

Le nombre de médicaments prescrits est aussi à prendre en compte car au-delà de trois médicaments différents l'observance est fortement diminuée. Le nombre de prise quotidienne rentre aussi en jeu, plus il y en aura plus l'observance faiblira. C'est généralement avec une ou deux prises quotidiennes que les résultats sont meilleurs.

- Facteurs liés à la maladie :

Dans cette pathologie, l'observance est difficile pour les patients car les symptômes d'un épisode maniaque conduit souvent le patient à l'arrêt de son traitement puisque de par sa présentation clinique il se sent invincible avec des idées mégalomaniaques qui le pousse à rompre l'alliance thérapeutique. Et pour ce qui est de l'épisode dépressif, le patient présente souvent un sentiment d'incurabilité, qu'il ne s'en sortira jamais et perd alors tout intérêt pour son traitement.

De plus, les périodes de rémissions cliniques sont également à risque puisque le patient n'y voit généralement plus grand intérêt et perçoit mal le pouvoir préventif des traitements.

- Facteurs liés au médecin prescripteur :

La relation entre le patient et son médecin est primordiale à la création et au maintien de cette alliance thérapeutique. Plus le patient se sentira en confiance, plus il sera à même de suivre la prescription établie. Et en parallèle si le médecin connaît bien son patient, sa prescription n'en sera que plus efficace.

- Facteurs liés au patient :

Le patient est évidemment un facteur à lui-même. Il est nécessaire qu'il ait une bonne compréhension de sa pathologie et de ses traitements.

Son entourage influe également car il peut être à l'initiative de soins et participer activement à leurs maintiens. Néanmoins, il peut aussi avoir un effet négatif. Il faut donc le prendre en considération.

L'hygiène de vie et les comorbidités addictives sont aussi à prendre en compte. La consommation de substances toxiques est l'un des principaux facteurs de mauvaise observance. (21)

3. Les conséquences de la non-observance

La non-observance peut-être manifeste ou dissimulée, volontaire ou non. Lorsqu'elle est non-intentionnelle il s'agit principalement d'oublis de prise ou de mauvaise compréhension des consignes. En revanche, lorsqu'elle est volontaire c'est le patient qui fait délibérément le choix de prendre une dose inférieure ou de ne pas prendre du tout le traitement prescrit par son médecin.

Cela a des conséquences sur plusieurs niveaux, elles sont principales individuelles mais sont aussi sociétales et économiques. (81)

a. Perte de chance pour le patient

La non observance chez les patients atteints de trouble bipolaire est directement corrélée avec le risque de rechute tandis que le lien est moins fort dans d'autres troubles de l'humeur comme la dépression unipolaire.

Or la récurrence de la maladie est associé à de lourdes conséquences puisque le risque est le suicide. Le trouble bipolaire est la deuxième maladie qui cause le plus de suicide aujourd'hui, ceux-ci se produisent principalement lors d'épisodes dépressifs et sont significativement plus bas lorsque les patients possèdent un traitement pharmacologique à long terme. Les risques de l'épisode maniaque sont différents mais peuvent aussi être lourd de conséquence car le patient possède un comportement très inapproprié lors de cette phase et peut suite à ses agissements perdre son emploi ou briser sa vie personnelle. (81)

b. Cout économique

La prise en charge des complications faisant suite à une mauvaise observance représente une part importante des dépenses du système de santé, en effet cela débouche souvent sur une hospitalisation qui peut être longue. Aussi, lorsque la mauvaise observance n'est pas identifiée, cela entraîne des couts puisque les thérapeutiques sont délivrées mais pas utilisées et pourtant bel et bien payées par l'assurance maladie. (81)

4. La place du pharmacien d'officine dans cette alliance thérapeutique

En tant que spécialiste du médicament, grâce à ses connaissances et ses compétences, le pharmacien d'officine joue un rôle prépondérant dans l'adhésion du patient à son traitement. Il doit faire prendre conscience au patient qu'il est acteur de sa pathologie et que la diminution du nombre de rechute et l'espacement dans le temps de celles-ci dépend de lui et de la prise de son traitement, ainsi que de toutes les règles d'hygiène qui vont

avec. Il est important d'établir une relation de confiance avec ses patients afin d'être au plus pertinent.

Le suivi du patient entraîne également l'implication de l'entourage et des proches car le pharmacien est l'interlocuteur de premier choix pour les familles. Encore une fois, c'est le professionnel de santé de proximité, facilement accessible, toujours disponible et qui offre une écoute active. Ainsi, il est dans le devoir du pharmacien d'éduquer les familles et les proches à la maladie, à reconnaître les débuts d'un épisode maniaque et à apprendre à le gérer, à être attentif aux signaux qui doivent alerter lors d'un épisode dépressif. Leur position est compliquée et il est de l'ordre du devoir du pharmacien de leur apporter son soutien, son attention et de savoir les guider et les orienter.

C. PRÉSENTATIONS DE TROIS OUTILS VISANT À AMÉLIORER LE SUIVI DU PATIENT

Le pharmacien d'officine est donc un acteur important dans la prise en charge des patients bipolaires. C'est pourquoi, dans le cadre de ce travail de thèse, j'ai choisis d'élaborer une aide à la dispensation destinés aux professionnels de santé et en particulier aux équipes officinales ainsi que des livrets d'information destinés, quant à eux, aux patients.

1. Fiche d'aide à la délivrance (Annexe 3)

Ce premier outil vise à fournir une synthèse claire et détaillée des informations utiles dans la prise en charge des patients atteints de TB. Notamment pour dispenser les deux traitements thymorégulateurs les plus fréquents : le carbonate de lithium TERALITHE et le divalproate de sodium DEPAKOTE, en reprenant pour chaque molécule les éléments essentiels. Aussi, il peut servir de support pour conseiller au mieux le patient et apporter un soutien aux proches si nécessaire. Il est destiné aux équipes officinales. L'objectif principal est que l'équipe de la pharmacie soit familiarisée avec la pathologie et ses traitements afin d'être à l'aise au comptoir face aux patients souffrant de ce trouble.

J'ai choisis de réaliser une fiche de format A3 qui peut être affichée dans le back office des pharmacies de ville afin que les informations soient facilement accessibles et faciles à lire.

On y retrouve tout d'abord des rappels concernant la pathologie avec des généralités telles que la définition de la maladie, quelques données épidémiologiques et la base de la prise en charge. Puis, j'ai jugé utile de détailler pour les deux molécules principalement utilisées pour réguler l'humeur, les données pharmacologiques importantes et surtout utiles au comptoir avec pour chacune :

- Le mécanisme d'action,
- Leur utilisation et les posologies,
- Les principaux effets indésirables,

- Les surveillances nécessaires,
- Et les associations médicamenteuses à éviter.

Une dernière partie pharmacologie décrit les autres molécules pouvant être utilisées que ce soit pour le traitement de fond ou en traitement adjuvant.

Ensuite, j'ai détaillée la sémiologie des deux épisodes (maniaque et dépressif) afin de permettre aux professionnels de santé d'être préparés à reconnaître les prémices de ceux-ci et de pouvoir agir en conséquence. Aussi, comme évoqué précédemment la prise en charge des aidants est quelque chose de non négligeable, j'ai donc pensé qu'il serait utile d'y ajouter quelques conseils sur le comportement à adopter en tant que proche d'un patient souffrant de la maladie.

Enfin, il m'a paru intéressant d'y ajouter une partie qui regroupe des numéros utiles que ce soit pour le patient ou pour son entourage. Comme les numéros d'aide à la prévention du suicide mais aussi le contact d'un programme d'éducation thérapeutique (destinés aux patients stabilisés), et une application Bipolarité France qui est à visée psychoéducatrice pour le patient. Enfin, j'ai inclus dans ce support l'UNAFAM qui est une association pour les proches et Argos2001 qui est une écoute d'aide pour le malade et son entourage.

2. Livrets d'informations sur le carbonate de lithium et le divalproate de sodium

Les deux autres outils sont des livrets d'informations à visée psycho-éducatrice qui ont pour objectif de permettre aux patients de mieux comprendre leur traitement afin de prévenir les rechutes et les récidives en améliorant l'adhésion du patient à ce dernier.

Ces livrets adoptent un format pratique, se pliant en deux comme une feuille A4, ce qui les rend facilement transportables. J'ai délibérément opté pour cette taille afin de les rendre ludiques, avec les informations les plus saillantes, légers et faciles à lire pour les patients. Dans leur rédaction, j'ai choisi de m'adresser directement au patient, en utilisant des phrases simples et compréhensibles par tous, du type "Quel bénéfice pouvez-vous attendre de votre médicament ?". Cela permet également d'instaurer une dimension plus intime et moins formelle, dans le but de renforcer le lien avec le patient.

Le premier livret (Annexe 4) est celui qui traite du carbonate de Lithium TERALITHE. Il y regroupe les informations pour la bonne compréhension du traitement avec sur la première page de droite, une description du lithium accompagné d'un petit rappel sur la pathologie, le but du traitement, les modalités de prise et la conduite à tenir en cas d'oubli. Sur la deuxième page, à gauche, les différents effets indésirables possibles sont détaillés ainsi que le comportement à adopter. Cela va de simples mesures hygiéno-diététiques à la nécessité d'appeler son médecin. Puis, le patient peut y lire les différents points à surveiller et les choses qui doivent l'alerter afin de ne pas passer à côté d'un surdosage en

lithium ce qui constitue une urgence. Sur cette page, il trouvera enfin quelques précautions à prendre avec son traitement que ce soit au niveau de son alimentation mais aussi concernant l'automédication. Pour finir, au dos de la couverture se trouve des rappels importants notamment sur la nécessité d'une prise en charge psychologique complémentaire au traitement et sur les modalités d'arrêt du traitement en spécifiant bien que cela doit se faire toujours sur avis médical et de façon progressive. Aussi, il y a une dernière partie qui permet au patient de noter les coordonnées de ses médecins (traitant et psychiatre) ainsi que ses propres coordonnées afin que la fiche devienne nominative.

Le deuxième livret (Annexe 5) est celui du divalproate de sodium DEPAKOTE. Il regroupe, comme pour le premier, toutes les informations importantes pour la bonne compréhension du traitement par le patient, en suivant plus ou moins le même schéma de présentation. Cette fois à l'intérieur on y retrouve sur la première page une définition de la pathologie puis le but du traitement, les modalités de prise ainsi que la conduite à tenir en cas d'oubli. Sur la deuxième page j'ai également détaillé les différents effets indésirables ainsi que la conduite à tenir lorsqu'ils surviennent avec certaines mesures hygiéno-diététiques. Ensuite, nous y abordons les différentes surveillances. Dans ce cas particulier ce qui est important c'est le programme de prévention grossesse dont ce médicament fait partie. C'est-à-dire que toute femme en âge de procréer doit être informée des risques de malformations congénitales de cette molécule et doit avoir une contraception efficace tout au long du traitement. Les signes devant lesquels il faut s'alerter sont dans un petit encadrement et permettent d'informer le patient sur les événements concrets qui font penser à une toxicité hépatique ou à une thrombopénie due au traitement. Et enfin, au dos on retrouve exactement les mêmes éléments que pour celui du TERALITHE avec les informations préventives quant à l'arrêt du traitement ou à la nécessité d'avoir une thérapie complémentaire. Et de quoi y noter les coordonnées des médecins (traitant et psychiatre) et les siennes.

Les trois outils ont un objectif commun : assurer une adhésion optimale du patient à son traitement, réduisant ainsi le risque de rechute et limitant les complications graves, voire mortelles, de la maladie. En raison de sa proximité régulière avec les patients, le pharmacien d'officine se positionne en tant que professionnel de santé idéal pour assurer ce suivi. Les patients se rendent en effet chaque mois à la pharmacie pour récupérer leur traitement, faisant du pharmacien le professionnel de santé le plus accessible et proche du patient.

Par conséquent, en améliorant l'accueil, l'écoute, la prise en charge, et les conseils fournis au comptoir, en s'appuyant sur le premier outil, et en éduquant les patients sur la compréhension de leur pathologie et de leurs traitements à l'aide des outils deux et trois, qui permettent de leur remettre un livret synthétisant les points essentiels, on pourrait améliorer la relation avec le patient. Cela pourrait également impliquer davantage le patient dans sa maladie, renforcer son adhésion au traitement, et favoriser une évolution positive de sa maladie, ou du moins limiter les risques d'évolutions défavorables.

Cependant, pour établir l'utilité réelle de ces outils, il est nécessaire d'évaluer leur efficacité auprès des équipes officinales et des patients en les expérimentant dans plusieurs pharmacies de ville d'une même région. Ce projet pourrait constituer le sujet d'une autre thèse d'exercice de pharmacien, impliquant la motivation et le soutien des professionnels de la santé.

CONCLUSION

Les troubles bipolaires, caractérisés par des variations extrêmes de l'humeur, représentent une réalité complexe et souvent déstabilisante pour celles et ceux qui en sont affecté.e.s. Cette pathologie impacte significativement la vie quotidienne des individus qui en souffrent.

Cependant, au-delà des défis inhérents à la maladie elle-même, la problématique de l'inobservance thérapeutique vient intensifier les enjeux de la prise en charge. Lorsque les patients ne suivent pas rigoureusement leur traitement, les conséquences sont souvent désastreuses. Les risques de rechute sont accrus, entraînant une détérioration de la santé mentale, une augmentation des hospitalisations, et parfois même des conséquences graves, voire fatales.

C'est dans ce contexte préoccupant que s'inscrit le travail de cette thèse. Le fait d'améliorer la prise en charge officinale des patients atteints de troubles bipolaires est le principal but de cette réflexion. L'objectif était de développer des outils pratiques visant à atténuer les effets dévastateurs de l'inobservance.

Durant ce travail, nous mettons en évidence le rôle crucial du pharmacien d'officine dans le suivi régulier des patients. Nous avons élaboré des outils axés sur l'amélioration de l'accueil, de l'écoute et de la communication au comptoir. Parallèlement, des livrets éducatifs ont été conçus pour aider les patients à mieux comprendre leur pathologie et leurs traitements, renforçant ainsi leur adhésion au plan thérapeutique.

En conclusion, mon travail de thèse permet de proposer des solutions pratiques pour améliorer la prise en charge officinale de cette maladie. Ces outils aspirent à apporter une contribution significative à l'amélioration de la qualité de vie des personnes touchées par les troubles bipolaires, tout en soulignant le rôle essentiel des professionnels de la santé dans cette démarche.

Annexe 1 :

Questionnaire sur les troubles de l'humeur (MDQ)			
Question 1	Avez-vous vécu une période durant laquelle votre état d'esprit était inhabituel et...	OUI	NON
	... vous vous sentiez si bien ou si hyperactif que les autres trouvaient que cela ne vous ressemblait pas ou encore que votre hyperactivité vous a attiré des ennuis?		
	... vous étiez irritable au point de crier après les gens ou de commencer des disputes ou des bagarres ?		
	... vous aviez beaucoup plus confiance en vous que d'habitude ?		
	... vous dormiez beaucoup moins longtemps que d'habitude, sans que cela ne vous dérange vraiment ?		
	... vous parliez plus rapidement ou beaucoup plus que d'habitude ?		
	... vos pensées défilaient rapidement dans votre tête ou vous n'arriviez pas à ralentir vos pensées ?		
	... Vous étiez si facilement distrait par votre environnement que vous n'arriviez pas à vous concentrer ni à effectuer une tâche soutenue ?		
	... vous aviez beaucoup plus d'énergie que d'habitude ?		
	... vous étiez beaucoup plus actif ou faisiez beaucoup plus de choses que d'habitude ?		
	... vous étiez beaucoup plus sociable ou communicatif que d'habitude; par exemple, vous téléphoniez à des amis au milieu de la nuit ?		
	... votre intérêt pour la sexualité était beaucoup plus grand que d'habitude ?		
	... vos actions étaient inhabituelles pour vous ou auraient pu être jugées comme exagérées, irresponsables ou risquées par d'autres personnes ?		
	...vos dépenses d'argent vous ont attiré des ennuis, à vous ou à votre famille ?		
Question 2	Si vous avez répondu OUI à plus d'une des questions ci- dessus, est-ce que plusieurs de ces évènements se sont produits au cours de la même période ?		
Question 3	Ces événements vous ont-ils posé des problèmes au point de ne pas pouvoir travailler, d'avoir des problèmes familiaux, financiers ou juridiques; de vous quereller ou de vous battre? Choisissez une seule réponse <input type="checkbox"/> Aucun problème <input type="checkbox"/> Problème mineur <input type="checkbox"/> Problème modéré <input type="checkbox"/> Problème sérieux		

Annexe 2 :

A À remplir et signer par le médecin spécialiste

Nom et prénom de la patiente :

Nom et prénom de son représentant légal* (si applicable) :

Je confirme que la patiente susmentionnée a besoin de valproate car :	OUI
• cette patiente ne répond pas de manière adéquate aux autres traitements,	<input type="checkbox"/>
• cette patiente ne tolère pas les autres traitements	<input type="checkbox"/>

Je confirme que j'ai expliqué les points suivants à la patiente susmentionnée [ou représentant légal*] :

• Les enfants exposés au valproate pendant la grossesse présentent les risques suivants :	<input type="checkbox"/>
• 10,7 % de malformations congénitales ; et	
• jusqu'à 30 à 40 % de troubles du développement et du comportement tels que troubles psychomoteurs, troubles du langage, troubles de l'attention, qui peuvent conduire à des troubles importants de l'apprentissage, et un risque augmenté de troubles du spectre autistique et d'autisme.	
• Le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse [33a] dans des situations exceptionnelles de patientes épileptiques résistantes ou intolérantes aux autres traitements)	<input type="checkbox"/>
• Le valproate est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies :	<input type="checkbox"/>
• La nécessité qu'un médecin spécialiste réévalue régulièrement le traitement par valproate (au moins une fois par an) et la nécessité ou non de le poursuivre	<input type="checkbox"/>
• La nécessité d'obtenir un test de grossesse plasmatique négatif (sensibilité minimale de 25 mU/mL) à l'initiation du traitement puis à intervalles réguliers pendant le traitement [test de grossesse recommandé tous les mois (plasmatique ou urinaire d'une sensibilité de 25 mU/mL)] (si la patiente est en âge de procréer)	<input type="checkbox"/>
• La nécessité d'utiliser au moins une méthode de contraception efficace sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement (si la patiente est en âge de procréer)	<input type="checkbox"/>
• La nécessité de fixer un rendez-vous avec un médecin spécialiste dès qu'elle envisage une grossesse afin de s'assurer de discuter en temps utile du passage à d'autres traitements, c'est-à-dire : avant la conception et avant l'arrêt de la contraception.	<input type="checkbox"/>
• La nécessité de contacter son médecin spécialiste immédiatement pour réévaluer en urgence le traitement en cas de grossesse suspectée ou accidentelle.	<input type="checkbox"/>
J'ai remis à la patiente ou au représentant légal* un exemplaire de la brochure patiente et je lui ai expliqué la nécessité de conserver la carte patiente.	<input type="checkbox"/>
Dans l'épilepsie, en cas de grossesse, je confirme que la patiente :	
• est résistante ou intolérante à tous les autres traitements	<input type="checkbox"/>
• reçoit la dose efficace de valproate la plus faible possible	<input type="checkbox"/>
• est informée de la possibilité d'avoir des conseils et un soutien pendant la grossesse	<input type="checkbox"/>
• est informée de la nécessité d'une surveillance spécifique de son enfant à naître pendant la grossesse et de son bébé / enfant après la naissance	<input type="checkbox"/>

Nom du spécialiste :

Signature et tampon : Date :

B À remplir et signer par la patiente ou son représentant*

J'ai discuté des éléments suivants avec mon médecin spécialiste et j'ai compris les points suivants :	OUI
• Pourquoi j'ai besoin du valproate plutôt que d'un autre médicament	<input type="checkbox"/>
• Je dois consulter régulièrement un médecin spécialiste (au moins une fois par an) pour vérifier si le traitement par valproate reste la meilleure option pour moi	<input type="checkbox"/>
• Les enfants dont la mère a pris du valproate pendant la grossesse, présentent les risques suivants :	<input type="checkbox"/>
• 10,7 % de malformations congénitales et	
• jusqu'à 30 à 40 % de troubles du développement et du comportement tels que troubles psychomoteurs, troubles du langage, troubles de l'attention, qui peuvent conduire à des troubles importants de l'apprentissage, et un risque augmenté de troubles du spectre autistique et d'autisme.	
• La raison pour laquelle je dois obtenir un test de grossesse plasmatique négatif (sensibilité minimale du test : 25 mU/mL), au début du traitement et si nécessaire par la suite (si je suis en âge d'avoir des enfants). Il est recommandé de réaliser un test de grossesse tous les mois (plasmatique ou urinaire d'une sensibilité de 25 mU/mL)	<input type="checkbox"/>
• Je dois utiliser au moins une méthode de contraception efficace, sans interruption, pendant toute la durée du traitement par valproate et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement (si je suis en âge d'avoir des enfants). L'utilisation d'au moins une méthode de contraception efficace est primordiale pendant un traitement par valproate	<input type="checkbox"/>
• Les différentes possibilités de contraception efficace (de préférence une méthode dont l'efficacité ne dépend pas de l'utilisateur, telle qu'un dispositif intra-utérin ou un implant contraceptif), ou deux méthodes de contraception complémentaires incluant une méthode barrière, doivent être utilisées. Et/ou nous avons prévu une consultation avec un professionnel spécialisé pour le conseil en matière de contraception efficace.	<input type="checkbox"/>
• La nécessité de consulter mon médecin spécialiste [33a] que j'envisagerai une grossesse afin de m'assurer de discuter et de passer à d'autres traitements avant la conception et avant l'arrêt de la contraception	<input type="checkbox"/>
• Je dois demander un rendez-vous en urgence avec mon médecin spécialiste si je pense être enceinte	<input type="checkbox"/>
• J'ai reçu un exemplaire de la brochure patiente	<input type="checkbox"/>
Dans l'épilepsie, en cas de grossesse, je confirme que j'ai discuté avec mon médecin spécialiste et compris les points suivants :	
• j'ai la possibilité d'avoir des conseils et un soutien pendant la grossesse	<input type="checkbox"/>
• il est nécessaire d'assurer une surveillance spécifique de l'enfant à naître pendant la grossesse et du développement de mon bébé / enfant après la naissance	<input type="checkbox"/>
• Dans le trouble bipolaire, je confirme que j'ai discuté avec mon médecin spécialiste et que j'ai compris que le valproate était contre-indiqué en cas de grossesse	<input type="checkbox"/>
• Je dois présenter cet accord de soins signé accompagné de l'ordonnance à la pharmacie pour chaque délivrance du traitement	<input type="checkbox"/>

L'ensemble des conseils relatifs à une contraception efficace doivent être suivis, même en l'absence de règles avec un test de grossesse négatif. Ces conditions concernent également les femmes qui ne sont pas sexuellement actives, sauf si le prescripteur considère qu'il existe des raisons incontestables indiquant qu'il n'y a aucun risque de grossesse.

Nom et prénom de la patiente :

Nom et prénom de son représentant légal* (si applicable) :

Signature : Date :

*Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale ; pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal

Formulaire annuel d'accord de soins

Formulaire annuel d'accord de soins destiné aux filles et aux femmes en âge d'avoir des enfants traitées par les spécialités à base de valproate : Dépakine[®], Dépakine Chrono[®], Micropakine[®], Dépakote[®] ou Dépamide[®] et leurs génériques

- Ce formulaire est remis par un médecin spécialiste, aux filles et aux femmes en âge d'avoir des enfants (ou à leur représentant légal*) et traitées par valproate pour une **épilepsie** ou un **trouble bipolaire**.
- Ce formulaire vise à s'assurer que tous les risques et les informations relatifs à l'utilisation du valproate pendant la grossesse ont bien été expliqués à la patiente (et/ou son représentant légal*) et ont bien été compris.
- Il doit être complété (parties A et B) et signé par le médecin et la patiente (et/ou son représentant légal*) :
 - à l'initiation du traitement,
 - puis chaque année,
 - et quand une femme envisage une grossesse ou est enceinte.
- Un exemplaire complété et signé :
 - sera conservé et archivé par le médecin spécialiste (il est conseillé de sauvegarder une version électronique dans le dossier de la patiente) ;
 - sera conservé par la patiente (ou son représentant légal*),
 - une copie sera transmise au médecin traitant.

- **Ce formulaire devra impérativement être présenté à la pharmacie pour toute délivrance du médicament.**

▼ Ces médicaments font l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité

Les documents d'informations (Résumé des Caractéristiques du produit et notice) sont consultables sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Des documents complémentaires sont disponibles sur le site de l'ANSM à l'adresse URL suivante : www.ansm.sante.fr/Traitement-par-Valproate

Ce document a été élaboré sous l'autorité de l'ANSM en collaboration avec l'APESAC, en prenant en compte les recommandations du PRAC** et les commentaires des laboratoires commercialisant des médicaments à base de valproate qui en assurent la diffusion.

* Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale ; pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal
** PRAC : Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'Agence européenne des médicaments (EMA)

TROUBLES BIPOLAIRES - AIDE À LA PRISE EN CHARGE OFFICINALE

Quelques rappels au sujet de la maladie

Le trouble bipolaire est une **maladie psychiatrique cyclique** caractérisé par l'enchaînement d'épisodes maniaques ou hypomaniaques et d'épisodes dépressifs, le tout entrecoupé de période à l'humeur normale dites euthymiques.
 La cause exacte de ce trouble est encore mal connue, mais cela résulte entre autre d'une **vulnérabilité génétique**, d'un **déséquilibre entre transmissions excitatrices et inhibitrices dans le cerveau** et d'autres facteurs environnementaux.
 Il est estimé **1 à 2,5% de la population** touché par ce trouble en France. C'est une maladie qui se déclare généralement entre 20 et 30 ans, le diagnostic est un enjeu puisque actuellement, il y a environ 8 à 10 ans entre la première demande de soin et le véritable diagnostic associé à la prescription d'un thymorégulateur.
 Les **thymorégulateurs = stabilisateurs de l'humeur** sont la base de la prise en charge des TB, ils permettent aussi bien de traiter que de prévenir les épisodes aigus.

Les numéros et autres qui peuvent être utiles

- Suicide écoute : 01 45 39 40 00
- SOS amitié : 09 72 39 40 50
- Association France dépressions : 07 84 96 88 28
- **Association Bipolaire France**
- **Programme EIP** : BIPOLIS 05 61 43 77 77
- **UNAFAF** (union nationale des amis et familles des malades psychiques)
- **Ageos2001** : écoute d'aide pour les personnes bipolaires et leurs proches

Carbonate de lithium, THERALITHE®



C'est le traitement de référence de cette maladie.
Mécanisme d'action
 Il agit en **amplifiant les transmissions noradrénergiques et sérotoninergiques et en diminuant les transmissions dopaminergiques**.

Utilisation et posologie
 Utilisé à la fois pour traiter les états aigus et pour prévenir des rechutes.
 C'est un médicament à **MTE** : La posologie est à adapter au patient selon ses concentrations sanguines et à sa réponse clinique.
 En début de traitement on cherche la dose minimale efficace qui correspond à une lithémie entre **0,5 et 0,8 mmol/L**. Pour cela on commence avec du Theralithe 250 à libération immédiate en 2 à 3 prises par jour. Une fois le patient stabilisé, on bascule sur une **forme à libération prolongée** en **prise unique le soir**.
 Les comprimés se prennent **au moment du repas**.

Les principaux effets indésirables
 Tremblements, soit excessive, prise de poids, nausées, vomissements, diarrhées ainsi que des troubles de la mémoire et de la concentration.

Contre le fait surveiller
 → **La lithémie** : tous les 5j en début de traitement puis tous les 2-3 mois une fois le patient stabilisé
 → **La fonction rénale ++** : risque d'insuffisance rénale
 → **La fonction thyroïdienne** : risque d'hypothyroïdie
 → **Le poids**

Il y a également à associer avec
 X **AINS** : risque de surdosage
 X **Diurétiques** : risque de surdosage
 X **ISRS** : risque de syndrome sérotoninergiques

Divalproate de sodium, DEPAKOTE®



Mécanisme d'action
 Il agit en **potentialisant la voie GABAérgique**, neurotransmetteur inhibiteur du SNC.
 Aussi, il **stabilise l'activité neuronale** en bloquant les canaux sodiques.

Utilisation et posologie
 Utilisé à la fois pour traiter les états aigus et pour prévenir des rechutes.
 La posologie est à adapter au patient et à la réponse clinique.
 Les posologies usuelles :
 • Initiation : 750 à 1000 mg/jour en 2 à 3 prises
 • Entretien : 1000 à 2000 mg/jour en 2 à 3 prises

Les principaux effets indésirables
 Nausées et vomissements (+), douleurs abdominales, vertiges, prise de poids, tératogénéicité et thrombopénie.

Contre le fait surveiller
 → **La fonction hépatique** : risque d'atteinte hépatique grave
 → **Le bilan hématologique** avec NFS et bilan de la coagulation : risque de thrombopénie
 → **Grossesse : risque de tératogénéicité**
 Attention il faut contrôler le formulaire d'accord de soin de < de 1 an signé par la patiente !

Il y a également à associer avec
 X Inducteurs enzymatiques : milépéritus, rifampicine, phénothène, carbamazépine...
 X Inhibiteurs enzymatiques : jus de pamplemousse, macrolides, antifongiques azolés, antiprotéase du VIH...
 X Lamotrigine
 X Médicaments métabolisés par les CYP450

LES AUTRES TRAITEMENTS

- Les autres molécules thymorégulatrices**
- **Carbamazépine TEGRETOL®** et **Lamotrigine LAMICTAL®** → Antiépileptiques
 - **Arripazole ABILIFY®** } Neuroleptiques atypiques
 - **Risperidone RISPERDAL®**
 - **Olanzapine ZYPREXA®**
 - **Quétiapine XEROQUEL®**
 - **Escitalopram SEROPLEX®** } Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSNa)
 - **Venlafaxine EFFEXOR®**
 - **Duloxétine CYMBALTA®**
 - **Milnacipran YVEL®** (ISRSNa)
 - **Fluoxétine PROZA®** } Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS)
 - **Fluoxamine FLOXYFRAL®**
 - **Clonazépine VERATAN®** } Benzodiazépines à courte 1/2 vie (< à 20h)
 - **Oxazépine SERESTA®**
 - **Alprazolam XANAX®**
 - **Lorazépan TEMESTA®**
 - **Bromazépan LEXOMIL®**, **Diazépan VALIUM®**, **Prasepan LYSANKIA®**... → à longue 1/2 vie (> à 20h)

Comment reconnaître un épisode maniaque ? Quelles est la conduite à tenir ?

Education des proches importante +++ car c'est souvent eux qui reconnaissent l'entrée dans l'épisode. Il faut tenter d'en parler avec la personne concernée dès les premiers signes détectés, **surveiller la prise des médicaments** (car bien souvent cela peut causer une rupture du traitement de fond) et contacter l'équipe de soin (psychiatre).
Signes de gazouillis : Violence, agressivité, menace de mettre sa vie en danger, menace de porter atteinte à l'ordre public → Nécessité d'hospitalisation
Quels conseils pour les proches ?
 → N'essayez pas de faire comprendre à votre proche que son comportement est excessif. Exprimez plutôt votre ressenti, le fait que vous ne le comprenez pas.
 → Ne réagissez pas à ses attaques mais laissez glisser les propos. Soyez passif et bienveillant.
 → Prenez de la distance face à ses agissements et ses propos. Ne le voyez pas comme un être cher qui vous agresse mais comme un malade qui ne contrôle plus son comportement.

Comment reconnaître un épisode dépressif ? Quelles est la conduite à tenir ?

Rôle des proches +++
 Il faut **surveiller de près le risque suicidaire**, être attentif au moindre signe afin de pouvoir agir rapidement : prise de médicament, approche d'une fenêtre, recherche d'une arme
Quels conseils pour les proches ?
 → Au début de l'épisode, vous pouvez tenter de communiquer, d'écouter sa souffrance et de le faire objectiver mais une fois l'épisode bien installé il est inutile d'essayer de le raisonner, son raisonnement est altéré par la maladie
 → Prenez en charge les tâches quotidiennes (courses, factures, ménage etc...), n'hésitez pas à vous faire aider
 → Être très attentif à d'éventuelles idées suicidaires
 → Si vous êtes inquiet vous pouvez discuter avec son psychiatre d'une éventuelle hospitalisation

Annexe 4 :

LE MÉDICAMENT EST TRÈS IMPORTANT CAR IL PERMET D'AMÉLIORER LE FONCTIONNEMENT NEUROBIOLOGIQUE DE VOTRE CERVEAU. IL EST NÉCESSAIRE D'AVOIR UN ACCOMPAGNEMENT PSYCHOLOGIQUE EN COMPLEMENT DE VOTRE MÉDICAMENT.

L'ARRÊT DU TRAITEMENT DOIT TOUJOURS ÊTRE DÉCIDÉ EN ACCORD AVEC VOTRE MÉDECIN PRESCRIPTEUR. IL DOIT ÊTRE PROGRESSIF SUR PLUSIEURS SEMAINES.

VOS INFORMATIONS

Nom _____
Prénom _____
Adresse _____

Numéro de téléphone _____

VOTRE MÉDECIN TRAITANT

Nom _____

Coordonnées _____

VOTRE PSYCHIATRE

Nom _____

Coordonnées _____

*Tout savoir
sur son traitement*



FICHE D'INFORMATION

TERALITHE
Sel de lithium



QUELS EFFETS INDÉSIRABLES PEUVENT APPARAÎTRE ?

Les effets	Que dois-je faire ?
Tremblements et vertiges	Si cela devient gênant, parlez-en à votre médecin. Si cela s'aggrave et se transmet par exemple aux jambes ou à la mâchoire, consultez d'urgence votre médecin.
Problèmes digestifs : diarrhées	Mangez du riz, des bananes, des carottes. Évitez les fruits crus et les produits laitiers. Buvez suffisamment d'eau pour vous réhydrater. Prenez votre médicament au cours des repas. Si les symptômes persistent, parlez-en à votre médecin.
Nausées et vomissements	Prenez de préférence votre médicament au milieu d'un repas. Ces symptômes diminuent avec le temps.
Sensation de grande fatigue	Elle peut être liée à une diminution de l'activité de la thyroïde. Parlez-en à votre médecin.
Prise de poids et oedèmes	Une augmentation de l'appétit peut apparaître dès le début du traitement. Ceci nécessite une surveillance régulière du poids. Évitez les sucreries (bonbons, gâteaux, viennoiseries, boissons sucrées). Réduisez les graisses. Pratiquez une activité physique adaptée.

QUELS SONT LES SURVEILLANCES NÉCESSAIRE PENDANT LE TRAITEMENT ?

- **L'hygiène de vie** : évitez les situations répétées de manque de sommeil et limiter la consommation d'excitants (café, thé, cola, drogues)
- **Les prélèvements sanguins** : ces analyses sont très importantes, elles doivent être faites le matin toujours à la même heure de préférence (avant de prendre le médicament).
- **Le poids** : une prise de poids de plus de 5 kg après 3 mois de traitement nécessite une consultation diététique.

UN SURDOSAGE DE LITHIUM EST UNE SITUATION D'URGENCE !

Cela nécessite une prise en charge immédiate. Pour les prévenir, il est nécessaire de savoir reconnaître les signes d'un surdosage :

Au début : Nausées, soif, tremblements, trouble de l'équilibre
Puis : aggravation de ces signes + diarrhées, confusion, désorientation, troubles de la conscience, spasmes et rigidité musculaire, baisse de la tension.

QUELQUES PRECAUTIONS A PRENDRE

- **L'alimentation** : La quantité de sel dans l'organisme peut modifier le taux de lithium dans le sang. Ne commencez pas de régime sans sel sans prévenir votre médecin. Il faut boire suffisamment et de manière adaptée afin d'éviter une déshydratation. La prise d'alcool et de drogue est formellement contre-indiquée.
- **Les médicaments** : l'automédication est déconseillée, demandez nous conseil à la pharmacie. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofène NUROFEN...)

LE LITHIUM, QU'EST CE QUE C'EST ?

C'est un médicament thymorégulateur soit un régulateur de l'humeur. Les médicaments à base de Lithium sont reconnus depuis plus de cinquante ans pour leur efficacité dans la prévention des rechutes et le traitement des troubles de l'humeur, aussi appelés troubles bipolaires. Ils se traduisent par des manifestations d'excitation, qui peuvent alterner avec des périodes de forte dépression. La durée de ces périodes ou cycles est très variable suivant les personnes.

QUEL BÉNÉFICE POUVEZ VOUS ATTENDRE DE VOTRE MÉDICAMENT ?

Ce médicament a pour but de réduire les symptômes dépressifs et/ou les manifestations d'excitation. Et il a aussi une action préventive sur les rechutes. En général, il doit être poursuivi au long cours.

COMMENT PRENDRE VOTRE MÉDICAMENT ?

Il doit être pris chaque jour à la même heure en respectant les posologies prescrites sur votre ordonnance.

- ➔ Les comprimés à 250 mg doivent être pris de préférence au moment des repas.
- ➔ Les comprimés LP à 400 mg doivent être pris en une seule fois au moment du coucher.

Les comprimés peuvent être coupés en deux mais ne doivent en aucun cas être écrasés ni croqués. Avalez les comprimés avec un grand verre d'eau, en position assise ou debout.

QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI ?

Si le retard est de moins de deux heures, prenez immédiatement le médicament.
Si vous avez oublié votre prise unique du soir, sautez la prise et attendez la prise prévue du lendemain.
Ne doublez jamais les prises.

Annexe 5 :

LE MÉDICAMENT EST TRÈS IMPORTANT CAR IL PERMET D'AMÉLIORER LE FONCTIONNEMENT NEUROBIOLOGIQUE DE VOTRE CERVEAU. IL EST NÉCESSAIRE D'AVOIR UN ACCOMPAGNEMENT PSYCHOLOGIQUE EN COMPLEMENT DE VOTRE MÉDICAMENT.

L'ARRÊT DU TRAITEMENT DOIT TOUJOURS ÊTRE DÉCIDÉ EN ACCORD AVEC VOTRE MÉDECIN PRESCRIPTEUR. IL DOIT ÊTRE PROGRESSIF SUR PLUSIEURS SEMAINES.

VOS INFORMATIONS

Nom _____
 Prénom _____
 Adresse _____

 Numéro de téléphone _____

VOTRE MÉDECIN TRAITANT

Nom _____

 Coordonnées _____

VOTRE PSYCHIATRE

Nom _____

 Coordonnées _____

Tout savoir sur son traitement

FICHE D'INFORMATION

DEPAKOTE

Divalproate de sodium



QUELS EFFETS INDÉSIRABLES PEUVENT APPARAÎTRE ?

Les effets	Que dois-je faire ?
Nausées et vomissements	Prenez de préférence votre médicament au milieu d'un repas. Ces symptômes diminuent avec le temps.
Diarrhées	Mangez du riz, des bananes, des carottes. Évitez les fruits crus et les produits laitiers. Buvez suffisamment d'eau pour vous réhydrater. Prenez votre médicament au cours des repas. Si les symptômes persistent, parlez-en à votre médecin.
Fatigue et tremblements	Parlez-en à votre médecin.
Somnolence	Évitez de conduire et d'utiliser des machines qui pourraient s'avérer dangereuse
Augmentation de l'appétit, prise de poids	Une augmentation de l'appétit peut apparaître dès le début du traitement. Ceci nécessite une surveillance régulière du poids. Évitez les sucreries (bonbons, gâteaux, viennoiseries, boissons sucrées). Réduisez les graisses et pratiquez une activité physique adaptée.
Troubles de l'audition	Parlez-en à votre médecin.
Eruptions cutanées	Consultez immédiatement votre médecin
Chute des cheveux	Cet effet est passager. Il peut dépendre du dosage de votre médicament, parlez-en à votre médecin.

QUELS SONT LES SURVEILLANCES NÉCESSAIRE PENDANT LE TRAITEMENT ?

→ **L'hygiène de vie** : évitez les situations répétées de manque de sommeil et limiter la consommation d'excitants (café, thé, cola, drogues)

→ **Les prélèvements sanguins** : ces analyses sont très importantes, elles permettent de s'assurer du bon fonctionnement de votre foie et que votre nombre de plaquettes sanguines est suffisant.

→ **Le poids** : une prise de poids de plus de 5 kg après 3 mois de traitement nécessite une consultation diététique.

→ **La grossesse** : ce médicament fait l'objet d'une surveillance particulière car il peut entraîner des malformations congénitales. Si vous êtes une femme en âge de procréer vous devez utiliser une **contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement.**

Les signes d'alerte : devant tout malaise inhabituel, douleur abdominale sévère ou apparition de bleus sur le corps et saignements inhabituels, contactez votre médecin.

QUELQUES PRECAUTIONS A PRENDRE

- **Alcool et drogue** : Cela est formellement contre-indiqué.
- **Les médicaments** : l'automédication est déconseillée, demandez nous conseil à la pharmacie.

LE TROUBLE BIPOLAIRE

Les troubles bipolaires se caractérisent par une variation anormale de l'humeur, avec l'alternance de deux phases. Une phase d'excitation (appelée épisode maniaque) suivie généralement d'une phase de dépression, voire de mélancolie profonde. Ces épisodes sont entrecoupés de périodes de stabilité qui, selon les personnes et les cycles, durent plus ou moins longtemps. L'intensité et la durée des épisodes d'excitation et de dépression varient d'une personne à l'autre, ou au cours de la vie d'une même personne.

LE DEPAKOTE, QU'EST CE QUE C'EST ?

C'est un médicament thymorégulateur c'est à dire un régulateur de l'humeur.

QUEL BÉNÉFICE POUVEZ VOUS ATTENDRE DE VOTRE MÉDICAMENT ?

Ce médicament a pour but de réduire les symptômes dépressifs et/ou les manifestations d'excitation. Et il a aussi une action préventive sur les rechutes.

En général, il doit être poursuivi au long cours.

COMMENT PRENDRE VOTRE MÉDICAMENT ?

Il doit être pris chaque jour à la même heure en respectant les posologies prescrites sur votre ordonnance.

Vérifiez bien le dosage des comprimés que vous prescrit votre médecin.

Avalez les comprimés avec un grand verre d'eau, sans les croquer ni les écraser, pendant ou en dehors des repas, en position assise ou debout.

C'est un médicament qui se prend en 2 à 3 prises par jour.

QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI ?

Si le retard est de moins de deux heures, prenez immédiatement le médicament.

Si vous avez oublié votre prise unique du soir, sautez la prise et attendez la prise prévue du lendemain.

Ne doublez jamais les prises.

1. Comprendre le trouble bipolaire (ou maladie bipolaire) [Internet]. [cité 19 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/trouble-bipolaire/comprendre-troubles-bipolaires>
2. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *The Lancet*. 9 avr 2016;387(10027):1561-72.
3. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 19 juill 2022]. Troubles bipolaires - Troubles psychiatriques. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/troubles-de-l-humeur/troubles-bipolaires>
4. These les troubles bipolaires et leurs prises en charges Simon ROYEZ.pdf [Internet]. [cité 19 juill 2022]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03219554/document>
5. Guelfi JD, Rouillon F, Mallet L. Manuel de psychiatrie. Elsevier Health Sciences; 2021. 1051 p.
6. Tondo L, Vázquez GH, Baldessarini RJ. Depression and Mania in Bipolar Disorder. *Curr Neuropharmacol*. avr 2017;15(3):353-8.
7. McIntyre RS, Calabrese JR. Bipolar depression: the clinical characteristics and unmet needs of a complex disorder. *Curr Med Res Opin*. 2 nov 2019;35(11):1993-2005.
8. Bellivier F. Physiopathologie du trouble bipolaire. :4.
9. Masson E. EM-Consulte. [cité 12 sept 2022]. Épidémiologie du trouble bipolaire. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/232878/epidemiologie-du-trouble-bipolaire>
10. Causes de la maladie bipolaire Hypothèse génétique, psychanalytique... [Internet]. Troubles bipolaires. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.troubles-bipolaires.com/maladie-bipolaire/causes-de-la-maladie-bipolaire/>
11. Jain A, Mitra P. Bipolar Disorder. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 21 oct 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558998/>
12. Rybakowski J. Etiopathogenesis of bipolar affective disorder – the state of the art for 2021. *Psychiatr Pol*. 30 juin 2021;55(3):481-96.
13. Houenou J, Frommberger J, Carde S, Glasbrenner M, Diener C, Leboyer M, et al. Neuroimaging-based markers of bipolar disorder: evidence from two meta-analyses. *J Affect Disord*. août 2011;132(3):344-55.
14. pharmacies.fr LM des. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 25 avr 2023]. Le lithium par voie orale - Le Moniteur des Pharmacies n° 3451 du 04/02/2023 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3451/le-lithium-par-voie-orale.html>
15. López-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Gallo A, Ospina-Duque J, Bell V, Torrent C, et al. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disord*. août 2010;12(5):557-67.
16. Scott J. Clinical parameters of circadian rhythms in affective disorders. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. sept 2011;21 Suppl 4:S671-675.
17. Bauer IE, Pascoe MC, Wollenhaupt-Aguiar B, Kapczinski F, Soares JC. Inflammatory

- mediators of cognitive impairment in bipolar disorder. *J Psychiatr Res.* sept 2014;56:18-27.
18. Librairie Lavoisier [Internet]. [cité 23 oct 2023]. Les thymorégulateurs. Disponible sur: <https://www.lavoisier.fr/livre/sciences-de-la-vie/les-thymoregulateurs/verdoux/descriptif-9782257205445>
 19. Institut du Cerveau [Internet]. [cité 23 oct 2023]. Quels sont les mécanismes biologiques de la dépression ? Disponible sur: <https://institutducerveau-icm.org/fr/depression/mecanismes/>
 20. Bourgeois ML. Les troubles bipolaires. Lavoisier; 2014. 656 p.
 21. Roi DT. LES DETERMINANTS DE L'OBSERVANCE DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES.
 22. Inserm [Internet]. [cité 16 janv 2023]. Troubles bipolaires : Une décennie de découvertes · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/troubles-bipolaires-une-decennie-de-decouvertes/>
 23. Fiche Mémo. Patient avec un trouble bipolaire : repérage et prise en charge initiale en premier recours. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* déc 2016;174(10):862-70.
 24. Giachetti DR, Frexinós DM, D'Aufrery C. LES TROUBLES BIPOLAIRES.
 25. Étain B, Drancourt N, Scott J. 22. Retard au diagnostic et à la mise en place d'un traitement thymorégulateur dans les troubles bipolaires. In: Les troubles bipolaires [Internet]. Cachan: Lavoisier; 2014 [cité 17 janv 2023]. p. 170-4. (Psychiatrie). Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-troubles-bipolaires--9782257205650-p-170.htm>
 26. Évolution de la maladie bipolaire [Internet]. Troubles bipolaires. [cité 19 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.troubles-bipolaires.com/maladie-bipolaire/evolution-et-risques/>
 27. Chakroun M, Zgueb Y, Khaled DB, Ouali U, Jomli R, Nacef F. Quels patients souffrants de trouble bipolaire type I font des tentatives de suicide? *Pan Afr Med J.* 2 oct 2020;37:116.
 28. De Neris M, Costanza A, Besson M, Greiner C, Prada PB, Ambrosetti J. Crise suicidaire et prévention du suicide : aspects psychopharmacologiques. *Rev Médicale Suisse.* 2020;16(681):314-7.
 29. SPORTICHE S, NIETO I, LEPINE JP. Les données épidémiologiques et médico-économiques : Troubles bipolaires. *Données Épidémiologiques Méd-Économiques Troubl Bipolaires.* 2011;133(7):520-2.
 30. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry.* mars 2011;68(3):241-51.
 31. Frías Á, Palma C, Farriols N. Comorbidity in pediatric bipolar disorder: Prevalence, clinical impact, etiology and treatment. *J Affect Disord.* 15 mars 2015;174:378-89.
 32. Pavlova B, Perlis RH, Alda M, Uher R. Lifetime prevalence of anxiety disorders in people with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 1 août 2015;2(8):710-7.
 33. Loftus J, Scott J, Vorspan F, Icick R, Henry C, Gard S, et al. Psychiatric comorbidities in bipolar disorders: An examination of the prevalence and chronology of onset according to sex and bipolar subtype. *J Affect Disord.* 15 avr 2020;267:258-63.
 34. Fornaro M, Orsolini L, Marini S, De Berardis D, Perna G, Valchera A, et al. The prevalence and predictors of bipolar and borderline personality disorders comorbidity:

- Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 1 mai 2016;195:105-18.
35. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward PB, et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry.* oct 2015;14(3):339-47.
 36. Masson E. EM-Consulte. [cité 1 févr 2023]. Troubles cognitifs et dépression bipolaire. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/684093/troubles-cognitifs-et-depression-bipolaire>
 37. Coppola F, Courtet P, Olié E. Profil neuropsychologique et mémoire de travail dans le trouble bipolaire. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* mai 2018;63(5):314-21.
 38. Lengagne P, Gandré C. Troubles bipolaires et situation d'emploi : une étude à partir de données administratives françaises. *Rev Fr Aff Soc.* 2022;(4):79-105.
 39. VIDAL [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Recommandations Trouble bipolaire. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/trouble-bipolaire-1568.html>
 40. Vandell P, Rebière V, Sechter D. Stratégies thérapeutiques des troubles de l'humeur. *EMC - Psychiatr.* 1 janv 2005;2(1):81-91.
 41. Pharmacomedicale.org [Internet]. [cité 25 avr 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/>
 42. Lithium [Internet]. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/lithium>
 43. Résumé des caractéristiques du produit - TERALITHE 250 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62124478&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
 44. VIDAL [Internet]. [cité 9 mai 2023]. Lithium : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/lithium-2117.html>
 45. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet.* 25 févr 2012;379(9817):721-8.
 46. Geoffroy PA, Bellivier F, Henry C. Traitement du trouble bipolaire en phase maniaque : synthèse critique des recommandations internationales. *L'Encéphale.* sept 2014;40(4):330-7.
 47. Bulteau S, Vigneau C, Bronnec M, Etcheverrigaray F, Maulaz B, Guitteny M, et al. Modalités de surveillance des sels de lithium en psychiatrie : des guidelines à la pratique. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 1 janv 2016;174(1):64-9.
 48. Del Cul A. Le lithium : monothérapie ou associations. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 1 mai 2014;172(3):207-11.
 49. VIDAL [Internet]. [cité 6 juin 2023]. Les médicaments des troubles bipolaires. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/trouble-bipolaire/medicaments.html>
 50. VIDAL [Internet]. [cité 22 mai 2023]. Acide valproïque : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/acide-valproique-129.html>
 51. Meddispar - 3400937157452 - VALPROATE DE SODIUM ARROW [Internet]. [cité

- 22 mai 2023]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/VALPROATE-DE-SODIUM-ARROW-500-P-30/\(type\)/name/\(value\)/valproate/\(cip\)/3400937157452#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/VALPROATE-DE-SODIUM-ARROW-500-P-30/(type)/name/(value)/valproate/(cip)/3400937157452#nav-buttons)
52. Résumé des caractéristiques du produit - DEPAKOTE 500 mg, comprimé gastro-résistant - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60797287&typedoc=R>
53. Carbamazépine comme régulateur de l'humeur [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/carbamazepine-comme-regulateur-de-l-humeur>
54. VIDAL [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Carbamazépine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/carbamazepine-793.html>
55. *Régulateurs de l'humeur / Thymorégulateurs: Les points essentiels [Internet]. [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/regulateurs-de-l-humeur-thymoregulateurs-les-points-essentiels>
56. Résumé des caractéristiques du produit - LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69658075&typedoc=R>
57. VIDAL [Internet]. [cité 25 mai 2023]. Lamotrigine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/lamotrigine-12097.html>
58. *Antipsychotiques : Les points essentiels [Internet]. [cité 20 juill 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antipsychotiques-les-points-essentiels>
59. VIDAL [Internet]. [cité 20 juill 2023]. Bien utiliser les médicaments antipsychotiques. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/schizophrenie-psychoses/bien-utiliser-medicaments-antipsychotiques.html>
60. Courtet P, Samalin L, Olié E. Les antidépresseurs dans le trouble bipolaire. *L'Encéphale*. 1 déc 2011;37:S196-202.
61. Buxeraud J, Faure S. Les antidépresseurs. *Actual Pharm*. 1 sept 2019;58(588, Supplement):24-6.
62. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) [Internet]. [cité 29 août 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-selectifs-de-la-recapture-de-la-serotonine-isrs?highlight=WyJpbmhpYml0ZXVYIiwiaW5oaWJpdGV1cnMiLCJkZSIsImxhIiwicmVjYXh0dXJlI0=>
63. Inhibiteurs mixtes de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) [Internet]. [cité 29 août 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-mixtes-de-recapture-de-la-serotonine-et-de-la-noradrenaline-irsna>
64. VIDAL [Internet]. [cité 30 août 2023]. Les médicaments antidépresseurs. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/depression-adulte/medicaments.html>
65. Chen CK, Wu LSH, Huang MC, Kuo CJ, Cheng ATA. Antidepressant Treatment and

- Manic Switch in Bipolar I Disorder: A Clinical and Molecular Genetic Study. *J Pers Med*. 11 avr 2022;12(4):615.
66. Berkol TD, Balcioglu YH, Kirlioglu SS, Ozarslan Z, Islam S, Ozyildirim I. Clinical characteristics of antidepressant use and related manic switch in bipolar disorder. *Neurosciences*. janv 2019;24(1):45-52.
67. *Anxiolytiques : Les points essentiels [Internet]. [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anxiolytiques-les-points-essentiels>
68. Salik I, Marwaha R. Electroconvulsive Therapy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 21 oct 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538266/>
69. Peyneau C, Teppa J. Psychoéducation des troubles bipolaires : tentative de décortilage. *Inf Psychiatr*. 2007;83(3):189-94.
70. Gay C. Psychoéducation et troubles bipolaires. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 1 juin 2015;173(5):424-32.
71. Troubles bipolaires vivre-avec-la-maladie bipolaire ou un malade bipolaire [Internet]. Troubles bipolaires. [cité 22 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.troubles-bipolaires.com/vivre-avec-la-maladie/vivre-avec-la-maladie-ou-un-malade/>
72. VIDAL [Internet]. [cité 22 sept 2023]. Comment aider une personne bipolaire ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/trouble-bipolaire/soutenir.html>
73. REISO - Soins - Aider les proches de patients bipolaires [Internet]. [cité 22 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.reiso.org/articles/themes/soins/215-aider-les-proches-de-patients-bipolaires>
74. Étude de l'impact de l'inclusion de l'entourage dans la prise en charge des patients atteints de trouble bipolaire - Université Clermont Auvergne [Internet]. [cité 22 sept 2023]. Disponible sur: <https://uca.hal.science/dumas-03560122/>
75. Cespharm - Rôle du pharmacien [Internet]. [cité 22 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/L-education-pour-la-sante/role-du-pharmacien>
76. Bouchaud L, Bluze E, Dussart C, Massoubre B, Boulliat C. Le rôle du pharmacien en officine et en pharmacie hospitalière dans la prévention en santé publique en France. *Ann Pharm Fr*. 1 nov 2022;80(6):769-77.
77. Principes et démarche [Internet]. [cité 22 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/demarche>
78. Les préjugés sur la maladie bipolaire [Internet]. *Le Bipolaire*. 2016 [cité 25 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.lebipolaire.com/prejuges-maladie-bipolaire/>
79. Les proches et les aidants [Internet]. *Bipolarité France*. [cité 25 oct 2023]. Disponible sur: <https://bipolaritefrance.com/les-proches-et-les-aidants>
80. Aarab C, Elghazouani F, Aalouane R, Rammouz I. Facteurs de risque de l'inobservance thérapeutique chez les patients schizophrènes: étude cas- témoins'. *Pan Afr Med J*. 20 mars 2015;20:273.
81. Barberot P. Trouble bipolaire, comorbidités addictives et observance médicamenteuse :

une étude menée chez 259 patients suivis au Centre Expert pour les Troubles Bipolaires de Nancy [Internet] [other]. Université de Lorraine; 2019 [cité 2 nov 2023]. p. NNT : 2019LORR2101. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297966>

Léa Ramos

LES TROUBLES BIPOLAIRES, STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ET SUIVI À L'OFFICINE

Thèse soutenue le 13 décembre 2023 à Toulouse

Cette thèse explore les défis complexes des troubles bipolaires, mettant en lumière l'impact dévastateur de l'inobservance thérapeutique sur la santé mentale des patients. Axé sur l'amélioration de la prise en charge officinale, ce travail souligne le rôle crucial du pharmacien dans le suivi régulier des patients. Des outils pratiques, tels que l'amélioration de l'accueil et des livrets éducatifs, visent à atténuer les conséquences graves de l'inobservance. En conclusion, ce travail de thèse propose des outils pour améliorer la qualité de vie des personnes touchées par les troubles bipolaires, soulignant l'importance des professionnels de la santé dans cette démarche.

BIPOLAR DISORDERS, THERAPEUTIC STRATEGIES AND FOLLOW-UP AT THE PHARMACY

This thesis explores the complex challenges of bipolar disorders, highlighting the devastating impact of therapeutic non-compliance on patient mental health. Focused on improving the management of medicines, this work highlights the crucial role of pharmacists in the regular follow-up of patients. Practical tools, such as improved reception and educational booklets, aim to mitigate the serious consequences of non-compliance. In conclusion, this thesis proposes tools to improve the quality of life of people affected by bipolar disorders, highlighting the importance of health professionals in this process.

Discipline administrative : Pharmacie

Directeur de thèse : Monsieur le professeur Bruno GUIARD

Faculté des sciences pharmaceutiques – 35 chemin des Maraichers - 31400 Toulouse