

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLEB - BLIDA 1-



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Thèse de fin d'études
Présentée en vue de l'obtention du diplôme
de docteur en pharmacie

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

SERVICE DE PSYCHIATRIE
FRANTZ-FANON
BLIDA

Présentée par :

ABBAS TURKI Marwa

Devant les jurys :

Pr. NAMANE.L	Président	Maître de conférence A
Pr. BOUGUERMOUH.Y	Examineur	Maitre de conférence A Chef de service C
Dr. BENBACHIR.S	Encadreur	Médecin Psychiatre Assistante en Chef
Dr. DJILLI.N	Examineur	Maître assistante

Année universitaire : 2019/2020

*Si la force de l'esprit est
supérieure à celle du corps,
de même les maladies de
l'esprit sont plus graves que
Celle du corps*

Remerciement

Je remercie tout d'abord ALLAH le tout puissant qui m'a ouvert les portes du savoir et qui m'a donné la force et la volonté de poursuivre mes études.

Au terme de cette étude je tiens à exprimer mes sincères remerciements au

Dr. BENBACHIR, Saliha, ma promotrice, de m'avoir si bien encadrée, orientée et fait bénéficier de ces précieux conseils, sa riche expérience et de ses compétences.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance aux membres de jury : Pr. NAMANE .Leila pour avoir accepté la présidence de ce jury et la direction de cette thèse

et à

Pr. BOUGUERMOUTH.Y qui m'a honoré en acceptant d'être l'examineur de ma thèse, je remercie ainsi, DR. DJILLI.N d'accepter l'examen de cette thèse

A mon cercle de famille intime qui était sain, équilibré et si compréhensif.

Je remercie enfin tous ceux qui ont collaborés de près ou de loin à l'élaboration de ce travail qu'ils acceptent mes humbles remerciements.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail...

*A ma mère TAKDENTI Rachida que j'adore ; la
lumière de mes jours, la source de mes efforts, la
flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur*

*A mon papa Zinne Eddine ,l'homme de ma vie, mon
exemple éternel, mon soutien moral et source de joie
et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour
me voir réussir*

*Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserve et
vous accorde santé, bonheur et longue vie*

*A celui que j'aime beaucoup, celui qui m'a
accompagné durant mon chemin d'études supérieures
et qui m'a soutenue tout au long de ce projet : mon
fiancé MOUSSAOUI Hamza qu'Allah te préserve*

A mes chères frères : Mohammed et Bachir

*A mes chères sœurs : mon bras droit Sihem et son mari
Adlane, Manel et à l'ange Riheme*

*A mes aimables cousines Malek et Maram et toute la
famille ABBAS TURKI*

*A mes adorables amies Nesrine, Sihem et Maram : la
source éternelle d'encouragements*

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

MARWA

Sommaire

Sommaire.....	i
Liste des figures.....	iv
Liste des tableaux.....	Vii
Liste des acronymes.....	viii

Chapitre I : Données littéraires

I. INTRODUCTION ET GENERALITES.....	01
II. HISTORIQUE.....	02
II.1 Antiquité et époque classique.....	02
II.2 Prénées de la psychiatrie moderne : fin du XVIII ^e et XIX ^e si ècle.....	02
II.3 la psychiatrie moderne : XIX ^e et XX ^e si ècle.....	04
III. CLASSIFICATION.....	07

Chapitre II : Clinique des troubles bipolaires

I. CLINIQUE DES TROUBLES BIPOLAIRES.....	08
I.1 définition actuelle et généralités.....	08
I.2 Différents types d'épisodes thymiques.....	10
I.2.1 Épisode maniaque et épisode hypomaniaque.....	10
A. <i>Épisode maniaque</i>	10
B. <i>Épisode hypomaniaque</i>	14
I.2.2 Épisode d'épressif majeur.....	17
I.2.3 Episode mixtes.....	21
I.3 Différents formes des troubles bipolaires.....	24
I.3.1 Trouble bipolaire de type I.....	25
I.3.2 Trouble bipolaire de type II.....	25
I.3.3 Trouble cyclothymique.....	26
I.3.4 Trouble bipolaire non-spécifié.....	26

Chapitre III : Diagnostiques différentiels

I. TROUBLES BIPOLAIRES ET SCHIZOPHRENIE.....	27
II. TROUBLE BIPOLAIRE ET TROUBLE UNIPOLAIRE : DES DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES IMPORTANTES.....	30
II.1 Troubles d'épressifs de l'humeur.....	30
II.1.1 Trouble d'épressif majeur.....	31
II.1.2 Trouble dysthymique.....	33
II.2 D'épression unipolaire ou d'épression bipolaire.....	36
II.2.1 Retard diagnostique.....	36

Sommaire

II.2.2 Raisons du retard diagnostique.....	37
II.2.3 Outils de dépistage.....	38
A. Utilisation des symptômes cliniques.....	39
B. Outils psychopathologiques.....	43
II.2.4 conclusion.....	44
Chapitre IV	prise en charge thérapeutique des troubles bipolaires
I. PHARMACOTHERAPIE.....	45
I.1 Prérequis sur les stabilisateurs de l'humeur.....	45
I.2 Thymorégulateurs conventionnels.....	47
I.2.1 Sels de lithium.....	47
A. Indications et modalités d'utilisation des sels de lithium	47
A.1 Généralités.....	47
A.2 Fenêtre thérapeutique	48
A.3 Indications selon la lithiémie	48
A.4 Modalités du traitement pour une prise en charge idéale.....	50
B. Pharmacologie des sels de lithium	55
B.1 Mécanismes d'action	55
B.1.1 Cascades de signalisation.....	55
B.1.2 Régulation génique.....	57
B.2 Pharmacocinétique.....	58
B.3 Effets indésirables et contre-indications.....	59
B.4 Lithium le mal-aimé des raisons valables.....	65
I.2.2 Anticonvulsivants.....	65
A. Mécanismes d'action.....	65
B. Molécules dont l'efficacité est démontrée.....	68
B.1 Valproate.....	70
B.2 Carbamazépine	72
B.3 Lamotrigine	74
C. faut-il choisir d'utiliser les anticonvulsivants ou le lithium ?.....	79
I.2.3 Antipsychotiques.....	85
A. Découverte des mécanismes impliqués : deux « sous-groupes » de neuroleptiques	86
A.1 Antipsychotiques de première génération.....	86
A.2 Antipsychotiques de seconde génération (AP2G) ou antipsychotiques atypiques (APA).....	88
B. Antipsychotiques dans le trouble bipolaire	90

Sommaire

B.1 Antipsychotiques conventionnels dans les troubles bipolaires.....	90
B.2 Antipsychotiques de seconde g é n é r a t i o n dans les troubles bipolaires.....	92
B.2.1 Etude et comparaison des principales mol é c u l e s.....	92
a. Dans la phase maniaque.....	93
b. Dans la phase d é p r e s s i v e.....	94
c. Dans le traitement de maintenance.....	96
B.3 Efficacit é des antipsychotiques de seconde g é n é r a t i o n.....	97
B.4 Conclusion sur la place des antipsychotiques dans la prise en charge des troubles bipolaires.....	99
I.3 Recommandations internationales sur les strat é g i e s m é d i c a m e n t e u s e s : des é v o l u t i o n s r a p i d e s et constantes.....	100
I.3.1 Recommandations professionnelles les plus r é c e n t e s : des consensus et des divergences.....	101
A. <i>Dans les phases maniaques, hypomaniaques ou mixtes</i>	102
B. <i>Dans la d é p r e s s i o n b i p o l a i r e</i>	103
C. <i>Dans le traitement prophylactique des r é c u r r e n c e s</i>	103
I.3.2 En pratique : bien loin des recommandations th é o r i q u e s	104
A. <i>La polyth é r a p i e : « l'obligation »</i>	104
B. <i>Antid é p r e s s e u r s : des consensus et des controverses</i>	106
C. <i>Vers une prise en charge individualis é e</i>	108

Chapitre V prise en charge psycho- é d u c a t i v e des troubles bipolaires

I. PSYCHOEDUCATION.....	109
II. ROLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES.....	116
Conclusion G é n é r a l e	119
Lexique des termes psychiatriques et notions importantes a la compr é h e n s i o n.....	120
Annexes.....	137
Bibliographies.....	141

*Liste des
acronymes*

Liste des acronymes

ADH	Hormone Anti-Diurétique.
AFPBN	association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologique
AINS	Anti-inflammatoire Non-Stéroïdien.
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
APA	American Psychiatric Association
APA	Antipsychotiques atypiques, auquel on préférera
AP2G	AP2G : Antipsychotiques de deuxième génération (pour éviter la confusion avec l'American Psychiatric Association).
ASL	Arterial Spin Labeling.
AVK	Anti-vitamine K.
AC	anticonvulsivant.
AD	antidépresseur.
BAP	British Association for Psychopharmacology.
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor.
BES	Bilan Électrolytique Sanguin.
BSDS	Bipolar Spectrum Diagnostic Scale.
BP	Bi-polaire
BES	bilan électrolytique sanguin.
CANMAT	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment.
CFTMEA	Classification Française de Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent.
CIM	Classification Internationale des Maladies aussi appelé ICD : International Classification of Diseases.
CNV	Copy Number Variations.
COX	Enzyme Cyclo-Oxygénase.
Ca	calcium plasmatique.
DAOA	D-Amino Acid oxydase Activator.
DHA	Acide Docosahexaénoïque.
DTI	Imagerie par Tenseur de Diffusion.
DUP	Duration of Untreated Psychosis.

Liste des acronymes

DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual.</i>
ECG	Électrocardiogramme
EDM	Épisode D épressif Majeur.
EEG	Électro-enc éphalogramme.
EPA	Acide Eicosapenta éno ïque.
ECT	électroconvulsivoth érapie.
FDA	Food and Drug Administration (r égit la mise sur le march éaux États- Unis).
FFT	Family Focused Therapy.
GABA	Acide γ -amino-butyrique.
GSK-3	Glycog ène Synth éase Kinase 3.
HAS	Haute Autorit éde Sant é
HCL-32	Check-List d'Hypomanie.
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion.
IL	Interleukine.
IST	infections sexuellement transmissibles.
IMAO	Inhibiteur de la Mono-Amine Oxydase.
ISBD	International Society for Bipolar Disorder.
IRSNa	Inhibiteurs de la Recapture de la S érotonine et de la Noradr énaline.
ISRS	Inhibiteur S électif de la Recapture de la S érotonine.
LP	Lib ération Prolong ée.
Li	lithium
MADRS	Montgomery – Asberg Depression Rating Scale
MDQ	Mood Disorder Questionnaire.
MMD (ou PMD)	Maladie (ou Psychose) Maniaco-D épressive.
NF-κB	Nuclear Factor kappa-B (facteur de transcription impliqu édans la r éponse immunitaire).
NFS	Num ération Formule Sanguine.
NHRMC	National Health and Medical Research Council.
NICE	National Institute for Clinical Excellence.

Liste des acronymes

NIMH	National Institute of Mental Health.
NSC	Noyaux Suprachiasmatiques.
NOS	Not Otherwise Specified.
OMS	Organisation Mondiale de sant é
PET	Tomographie par Émission de Positons.
PGE2	Prostaglandine E2.
PKC	Prot éne Kinase C.
QoL	Quality of Life.
REP	Rapport érythroplasmatique.
rTMS	Stimulation Magn étique Transcr âtienne r ép étitive.
Sartans	Antagoniste des r écepteurs de l'angiotensine II.
SCP	Stimulation C é r ébrale Profonde.
TCC	Th érapie Cognitivo-Comportementale.
TDAH	Trouble D éficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivit é
TIPARS	Th érapie Inter-Personnelle et d'Am énagement des Rythmes Sociaux.
TNF-α	Tumor Necrosis Factor alpha, aussi appel é cachexine (cytokine Impliqu ée dans l'inflammation).
TSH	Thyro ïd-Stimulating Hormone, ou Thyr éostimuline.
UP	Unipolaire.
VBM	Voxel Based Morphometry.
VHC	Virus de l'H épatite C.
VIH	Virus de l'Immunod éfiance Humaine.
VPP	Valeur Pr édictive Positive.
WFSBP	World Federation of Societies of Biological Psychiatry.
WGAS	Genome-Wide Association Study.
WPA	World Psychiatric Association.
YMRS	Young Mania Rating Scale.

*Liste des
figures*

Liste des Figures

Figure II.1	Les différents épisodes thymiques ^[39]	09
Figure II.2	Différences entre guérison et rémission ; rechute et récurrence dans le cas d'un épisode dépressif majeur ^[30]	09
Figure II.3	Trouble bipolaire de type I ^[39]	25
Figure II.4	Trouble bipolaire de type II ^[39]	26
Figure II.5	Trouble cyclothymique ^[39]	26
Figure III.1	Trouble dépressif majeur, épisode unique ou récurrent. ^[39]	31
Figure III.2	Trouble dysthymique ^[39]	33
Figure VI.1	Thymorégulateurs orientés « manie » ^[76]	46
Figure VI.2	Thymorégulateurs orientés « dépression » ^[76]	46
Figure VI.3	Le « lithiumère » de G.Malhi et al. ^[119]	51
Figure VI.4	Mécanismes d'action possibles du lithium sur les cascades de transduction du signal. ^[76]	57
Figure VI.5	Schématisme d'un antipsychotique conventionnel : l'antagonisme des récepteurs D. ^[144]	86
Figure VI.6	Schématisme d'un antipsychotique atypique : l'antagonisme des récepteurs D et 5-HT. ^[144]	88
Figure VI.7	Récepteurs impliqués dans les actions des antipsychotiques de seconde génération. ^[144]	97

Liste des tableaux

Liste des tableaux

Tableau II.1	Symptômes caractéristiques des épisodes maniaques	10
Tableau II.2	Symptômes caractéristiques des épisodes hypomaniaques.....	15
Tableau II.3	Les critères diagnostiques selon le DSM-IV-TR pour conclure à l'existence d'un épisode dépressif majeur.....	18
Tableau III.1	Critères diagnostiques communs au trouble dépressif majeur, épisode isolé et trouble dépressif majeur, épisode récurrent ^[40]	32
Tableau III.2	Résumé des facteurs de risque et de vulnérabilité à la récurrence ^[30]	33
Tableau III.3	Critères diagnostiques du trouble dysthymique ^[40]	34
Tableau III.4	Différences cliniques prédictives d'un diagnostic de dépression bipolaire ou unipolaire chez un patient sans antécédent maniaque ou hypomaniaque. ^{[18][86][95]}	40
Tableau III.5	Éléments discriminatifs entre dépression bipolaire et dépression unipolaire. ^{[13][87]}	42
Tableau IV.1	Bilans et surveillance cliniques et biologiques pour l'instauration d'une lithiothérapie. ^{[74][116][119][129]}	52
Tableau IV.2	Contre-indications à la lithiothérapie. ^{[119][129]}	62
Tableau IV.3	Mécanismes de blocage des canaux ioniques et molécules associés. ^[75]	67
Tableau IV.4	Différentes spécialités pharmaceutiques anticonvulsivantes. ^{[74][75]}	69
Tableau IV.5	Actions cliniques des thymorégulateurs anticonvulsivants. ^[76]	78
Tableau IV.6	Spectre d'activités des différents thymorégulateurs.....	79
Tableau IV.7	Surveillance des traitements thymorégulateurs. ^{[74][75][116]}	84

Liste des tableaux

Tableau IV.8	Profils de tolérance des AP2G. ^[114]	90
Tableau V.1	Exemples de recommandations de la HAS sur la psychothérapie ^{[91] [119] [155] [169]}	113

Chapitre I :
Données littérature

I. INTRODUCTION ET GENERALITES

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

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

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

Ce travail vise à présenter un état des lieux succinct des connaissances actuelles sur les troubles bipolaires chez l'adulte.

Dans un premier temps, cet ouvrage s'attache à apporter le bagage historique nécessaire pour la compréhension des parties suivantes. Ces dernières se concentreront sur la clinique des troubles bipolaires de l'adulte, avant de mettre en exergue les difficultés diagnostiques rencontrées par les cliniciens.

Enfin, les possibilités de prises en charge, qu'elles soient pharmacologiques ou psychoéducatives, actuelles ou potentielles, seront abordées. Une réflexion sur le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des troubles bipolaires clôturera ce mémoire.

II. HISTORIQUE

II.1 Antiquité et époque classique

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

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

L'approche scientifique en psychiatrie fait ses premiers pas en Europe, notamment en France et en Allemagne, dans le courant du XVIII^e et du XIX^e siècle^{[1][2][6][7]}. L'un des premiers psychiatres à avoir tenté de créer une classification nosologique basée sur des connaissances scientifiques et statistiques.

Il s'agit de Jean-Etienne Dominique Esquirol (1772-1840), disciple le plus proche de Philippe Pinel, lui-même psychiatre émérite et fondateur de la pensée psychiatrique française^{[2][3][6][8][9]}. L'approche statistique permit à Esquirol de mettre en exergue deux étiologies dans les troubles de l'humeur : d'une part, la saisonnalité définie par un pic de décompensations thymiques au printemps, et d'autre part l'aspect héréditaire du trouble. De plus, il délaissa le terme mélancolie au profit de celui de « lypémanie » (lype- : tristesse, en grec), trouvant la 18

d'édinition du mot trop vague du fait de sa trèè ancienne utilisation [2]. En Allemagne, au milieu du XIX^e siècle, la psychiatrie connait un essor considérable, au point d'influencer durablement les connaissances du reste de l'Europe [2]. Ainsi, Wilhelm Griesinger (1817-1868) reconnaît en 1845 qu'il existe une corrélation entre manie et dépression, formant une sorte de « cercle » allant d'une polarité de l'humeur à l'autre, et ce de façon plus ou moins rapide. La saisonnalité (début de manie au printemps, début de mélancolie en automne ou hiver) fait également partie de ses observations [2] [9].

Griesinger propose aussi de séparer les troubles des idées, ou future « schizophrénie » (terme proposé bien plus tard par Kretschmer (1888-1964), des troubles des affects, voués à devenir plus tard les « troubles bipolaires » [7].

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

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

signes d'excitation ressemblant à la manie, ou inversement^[12]. D'autres auteurs ont travaillé sur cette affection, notamment Magnan avec sa « Folie intermittente », on encore Ballet avec la « psychose périodique »^[1].

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

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

Emil Kraepelin (1856-1926)^{[2][4][9]} a été le premier à créer une catégorie diagnostique unique rassemblant manie, dépression et états mixtes en 1899 : la « folie maniaco-dépressive » ou « maladie maniaco-dépressive » (MMD)^{[1][2][3][4][13][14]}. Notons d'ailleurs qu'il utilise sciemment le mot « dépression » (utilisé officieusement depuis le XVIII^e siècle) et non plus « mélancolie »^[2]. Son travail a été redécouvert en 1980 lors des 19 publications du DSM-III^[2].

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

D'autre part, c'est dans cette sixième édition que Kraepelin sépare les psychoses « fonctionnelles » en deux entités : les troubles de l'humeur (autrement dit, la MMD) et la « démence précoce »^{[2][7][9][13]}, qui correspond à la schizophrénie. Il s'inspire en fait directement de la classification de Griesinger (séparation entre troubles des affects et troubles des idées, 1845) d'une part et, d'autre part, de celle de Karl

Kahlbaum, proposé en 1863 ^[7] ^[8]. La classification de Kahlbaum présente l'intérêt de se baser sur le mode évolutif et le pronostic de deux entités : *vecordia* (ancêtre des troubles bipolaires) et *vesania* (future schizophrénie), les « vésanies » étant déjà proposées par l'Écossais W.

Cullen en 1785 et par P. Pinel en 1798^[2] ^[3] ^[8] ^[9]. La complexité de la classification de Kahlbaum et ses très nombreuses catégories font que la nosologie proposée par Kraepelin a pris le pas au cours des décennies suivantes ^[7].

Deux points sont essentiels dans la pensée de Kraepelin :

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

Au fil des éditions, Kraepelin affine son concept d'états mixtes en séparant les formes transitionnelles (l'état mixte symbolise alors la transition entre les polarités, de l'état maniaque à l'état dépressif) des formes autonomes (représentant une phase en elles-mêmes, et donc de plus mauvais pronostic) ^[12]^[17].

Par ailleurs, il évoque l'existence de troubles fondamentaux préexistants dans la pathologie, et qui influenceraient la polarité de l'humeur, entraînant un déséquilibre soit vers l'excitation, soit vers l'inhibition ^[12].

Deuxièmement, le mode d'évolution de la maladie est primordial selon Kraepelin. En effet, au cours de la folie maniaco-dépressive, l'évolution est cyclique, avec des phases d'amélioration et d'autres de rechutes. Cette cyclicité revêt une telle importance aux yeux du

psychiatre qu'il considère qu'elle est plus pertinente dans le diagnostic différentiel avec la démence précoce « schizophrénie » que les symptômes à un instant t. Ainsi, pour Kraepelin, un patient avec des signes psychotiques (hallucinations, délires, qui répondent aux critères diagnostiques de schizophrénie dans le DSM-IV) mais avec une composante cyclique dans le mode évolutif de sa maladie, doit être diagnostiqué dans la catégorie MMD^[2].

Kraepelin s'est aussi penché au cours de ses recherches, sur les caractéristiques propres à la maladie maniaco-dépressive. Comme ses prédécesseurs, il confirme l'impact des saisons de l'année sur le trouble, avec un pic principal en mi-juin, et un autre en Septembre. Il démontre également, en se basant sur des études statistiques (n = 903), que l'épisode inaugural survient en général entre 15 et 20 ans, bien plus rarement avant^[2].

Selon lui, la cyclicité de la pathologie s'accroît avec le temps, autrement dit l'intervalle libre entre deux épisodes aigus diminue, tandis que ces derniers s'allongent. La cyclicité n'est pas identique pour tous les patients, chacun semble suivre son propre rythme, avec des durées d'intervalles libres et d'épisodes aigus variables selon les individus^[2].

Emil Kraepelin est donc le premier à proposer une dichotomie entre démence précoce et troubles de l'humeur. Cependant, l'entité qu'il propose reste un ensemble imprécis, puisqu'elle rassemble mélancolies récidivantes (uniquement un état de dépression, que l'on nommera plus tard dépressions récurrentes ou dépressions unipolaires) et les formes basées sur l'alternance manie – dépression^[14]. Par ailleurs, sa définition des états mixtes permet d'intégrer à la classification des tableaux cliniques complexes et très hétérogènes, qui reflètent mieux la réalité clinique en comparaison des concepts de Falret et Baillarger^[1].

La séparation entre maladie maniaco-dépressive et démence précoce proposée par Kraepelin a rapidement posé différents problèmes. Comme nous le verrons dans la partie portant sur le diagnostic

différentiel, celui-ci n'est pas toujours aisé et l'opposition des deux entités empêche la possibilité de l'existence de psychoses cycliques, comme le proposait Leonhard [2]. Qui plus est, accepter l'existence des épisodes mixtes implique de valider le concept de maladie maniaco-dépressive, ce qui a longtemps été refusé [12].

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

III. CLASSIFICATION

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

Chapitre II :
Clinique des
troubles bipolaires

I. CLINIQUE DES TROUBLES BIPOLAIRES

I.1-Définition actuelle et généralités

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

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

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

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

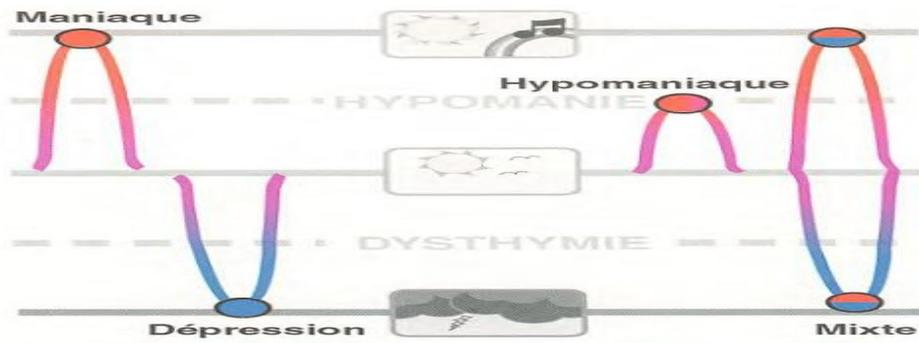


Figure II.1 : Les différents épisodes thymiques [39]

Notons par ailleurs les définitions de guérison et de rémission, qui varient selon les modalités d'évaluation employées. Par exemple, pour la phase dépressive, la guérison correspond à une période exempte de symptômes sur une durée se situant entre 8 et 24 semaines en fonction de l'échelle choisie. La rémission de la dépression, quant à elle, correspond à la réponse au traitement antidépresseur après 8 à 24 semaines de traitement (Figure II.2) [30].

De plus, il ne faut pas confondre rechute et récurrence. La rechute est la réapparition de symptômes dépressifs appartenant aux critères diagnostiques – après amélioration – au cours d'un même épisode dépressif majeur (autrement dit, avant que la guérison ne soit annoncée). Les rechutes apparaissent dans les six à neuf mois après le début de la rémission. La récurrence – qui définit la récurrence – survient chez un sujet guéri, c'est-à-dire asymptomatique depuis plus d'un an. La récurrence est la succession de deux épisodes dépressifs majeurs distincts chez un même patient (Figure II.2).

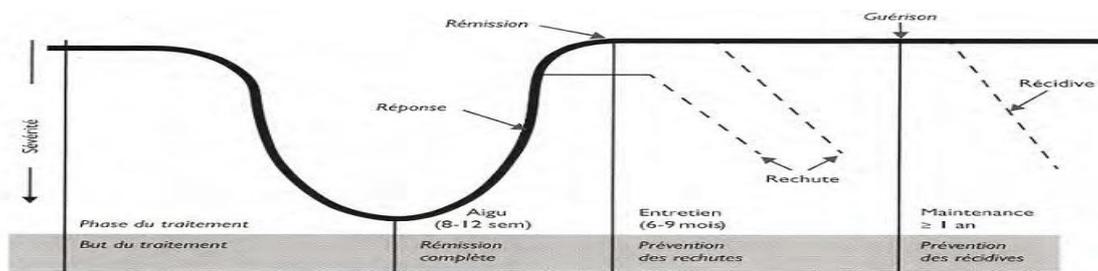


Figure II.2 : Différences entre guérison et rémission ; rechute et récurrence dans le cas d'un épisode dépressif majeur [30]

I.2 Différents types d'épisodes thymiques

I.2.1 Épisode maniaque et épisode hypomaniaque

A. Épisode maniaque

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

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

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

La manie typique est considérée comme valablement définie dans les classifications internationales (DSM-IV-TR, DSM-5 et CIM-10) [6]. On retrouve dans le Manuel Statistique et Diagnostique des Troubles Mentaux un tableau qui récapitule les critères nécessaires au diagnostic : ils sont au nombre de sept, sachant que seuls trois d'entre eux sont requis pour poser le diagnostic de manie (quatre si l'humeur est de tonalité irritable) [6] [40].

Tableau II.1 : Symptômes caractéristiques des épisodes maniaques

Symptômes caractéristiques des épisodes maniaques
1-augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.
2-réduction de besoin de sommeil (par exemple le sujet se sent reposé après seulement trois heures de sommeil).
3-plus grande communicabilité que d'habitude ou désir de parler constamment.
4-fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent.

- 5-distractibilité (l'attention est trop facilement attirée par des stimulus extérieurs sans importance ou insignifiants).
- 6-augmentation de l'activité orienté vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice.
- 7-engagement excessif dans des activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).

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

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

Lors d'un accès maniaque, l'agitation du sujet augmente rapidement : ses besoins en sommeil diminuent sans impacter son énergie, il multiplie les activités, échafaude au hasard nombre de projets d'envergure mais n'en mène aucun à bien. Le patient se sent totipotent (capacité à tout réussir), heureux, et absolument pas malade [4] [38] [40].

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

Le patient s'habille avec des tenues extravagantes et débraillées, il rit,

chante, gesticule, va et vient, déclame son propos de façon théâtrale. Il tisse des relations interpersonnelles sans discernement, et celles-ci, associées à l'exaltation sexuelle inhabituelle, peuvent le conduire à des comportements à risque et à des scandales publics (outrage à la pudeur, par exemple) ^{[4] [38] [40]}.

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

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

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

Selon la prédominance de ces différentes composantes dans la

symptomatologie du sujet, il a été défini des « sous-catégories » de manie ^[41].

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

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

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

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

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

Sans traitement, la manie se résout spontanément en trois ou quatre

mois ^[6] ^[25] ^[40], mais peut prendre beaucoup plus de temps dans certaines situations (notamment chez les sujets de plus de 50 ans). Avec traitement adapté la résolution se produit en deux mois environ, et les symptômes sont moins intenses. La normalisation du sommeil est l'un des paramètres clés à prendre en compte pour évaluer l'évolution de la guérison ^[4]. Bien évidemment, la chimiothérapie ne doit pas s'arrêter à l'épisode aigu seul et doit faire office de prophylaxie à longue échéance en tant que stabilisateur de l'humeur, pour éviter les récurrences ^[6]. L'épisode maniaque, avec les comportements déréglés qu'il implique, entraîne des difficultés sociales, familiales et professionnelles : le sujet maniaque perd sa réputation, la confiance et la considération de ses proches, pour qui le caractère pathologique du comportement est souvent difficile à appréhender. Le sentiment de toute-puissance, associé à l'altération du jugement, entraîne des prises de risque inconsidérées et peut avoir des conséquences dramatiques.

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

B. Épisode hypomaniaque

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

L'hypomanie, ou « manie atténuée », présente le même tableau clinique que la manie, mais ses effets sur la vie du patient sont moins déréglés. En effet, l'humeur et l'activité sont pas assez élevées pour

provoquer un dysfonctionnement grave chez le patient ou pour entraîner son hospitalisation [40] [42]. Néanmoins, le fonctionnement socio- professionnel et relationnel reste altéré par rapport à l'état habituel.

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

Tableau II.2 : Symptômes caractéristiques des épisodes hypomaniaques

Symptômes caractéristiques des épisodes hypomaniaques	
≥ 75%	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de l'activité - Augmentation de l'estime de soi, idées de grandeur. - Plus grande communicabilité que d'habitude ou désir de parler constamment. - Réduction du besoin de sommeil (sujet se sent reposé après seulement 3 heures de sommeil).
≤ 50%	<ul style="list-style-type: none"> - Distractibilité, l'attention est très facilement attirée par des stimulus sans importances ou insignifiants. - engagement excessif dans des activités agréables.

L'humeur est classiquement euphorique et enthousiaste mais peut, comme pour la phase maniaque, fluctuer (la jovialité est typique, mais l'agressivité, l'irritabilité ou la présence de signes dépressifs sont possibles aussi). Le besoin en sommeil est réduit, mais le sujet se sent débordé d'énergie. La distractibilité, la logorrhée sont présentes, mais,

comme la fuite des idées (tachypsychie) est moins marquée, le patient maintient un niveau de cohérence et d'efficacité dans ce qu'il dit et entreprend : le discours, bien qu'accélééré, n'est pas décousu et peut être interrompu par autrui ; l'hyperactivité est visible par la multiplication des tâches effectuées et menées à bien. Le patient a une plus grande confiance en lui, le contact relationnel est plus facile. Cependant, le sujet a tendance à outrepasser les conventions sociales (négligence de la politesse, des distances, du tact), ce qui peut conduire à des difficultés d'insertion ^{[40] [42]}.

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

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

Laissé à lui-même, un épisode hypomaniaque évolue, comme la manie, en quelques semaines ou quelques mois avant résolution complète ^{[25] [40]}. On redoute le passage de l'élévation de l'humeur vers un état dépressif : la disparition de cet élan positif peut être très douloureuse et augmente le risque suicidaire chez ces sujets ^[42]. Dans 5 à 15% des cas, l'épisode hypomaniaque évolue spontanément en épisode maniaque, faisant passer le diagnostic de trouble bipolaire de type II à

celui de type I, on parle alors de patients converters ^{[14] [40] [42]}. Ce faible pourcentage de conversion montre que la stabilité diagnostique reste bonne.

I.2.2 Épisode dépressif majeur

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

Il est défini dans les classifications internationales par l'existence simultanée d'au moins 5 critères diagnostiques parmi une liste de 9. ^{[1][40]} Comme nous l'expliquions dans la partie sur l'utilisation du manuel de l'American Psychiatric Association, l'épisode peut être précisé en ajoutant des spécifications telles que l'intensité de l'épisode et son degré de sévérité, la rémission partielle ou complète, et diverses caractéristiques supplémentaires (catatoniques, mélancoliques, etc...) ^[30].

La CIM-10 rejoint en grande partie le DSM-IV-TR puisqu'elle propose dix critères diagnostiques au lieu de neuf. La classification de l'OMS considère que trois critères de rang A sont nécessaires pour poser le diagnostic : l'abaissement de l'humeur, diminution marquée de l'intérêt et du plaisir, réduction de l'énergie, quand pour le DSM, seuls deux suffisent (humeur dépressive et anhédonie ^{[26] [30] [40]}). La CIM-10 accorde également de l'importance à la présence ou l'absence d'une symptomatologie somatique pour caractériser l'épisode dépressif, allant de l'anorexie ou la perte de poids à l'insomnie, la perte de désir sexuel, le manque de réactivité émotionnelle, le ralentissement. En effet, pour l'OMS, ces symptômes somatiques sont toujours présents dans un épisode dépressif majeur ^{[26] [30]}.

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

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

Tableau II.3 : Les critères diagnostiques selon le DSM-IV-TR pour conclure à l'existence d'un épisode dépressif majeur

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

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

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

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

Le contenu des pensées est principalement pessimiste : sentiment irréaliste de dévalorisation ou de culpabilité, pouvant aller jusqu'au réel d'être (le sujet se sent responsable d'événements négatifs pour lesquels il n'a en réalité aucun impact, par exemple la faim dans le monde). Des

préoccupations somatiques hypocondriaques importantes sont aussi retrouvées (sphère digestive par exemple), qui peuvent orienter le diagnostic lorsque le patient n'exprime pas clairement sa douleur psychique et son désespoir ^[40]. Les idées de mort ou de suicide sont fréquentes et d'intensité variable (de la pensée simple à celle élaborant la façon de mourir, le lieu, etc...). Le sujet dépressif majeur se voit dans l'incapacité de mettre en place une activité et ne prend plus aucun plaisir (anhédonie) dans celles qui étaient vécues comme agréables auparavant. Le retrait social peut être un signe de cette anhédonie ^[4] ^[16]

Sur le plan somatique, le tableau est dominé par l'insomnie, survenant parfois au coucher, mais étant surtout retrouvé en milieu ou fin de nuit. Si le réveil matinal précoce est très évocateur (associé à une majoration de l'humeur triste) ^[38] ^[43], certaines dépressions, à l'inverse, présentent une hypersomnie (augmentation du temps de sommeil nocturne ou du sommeil diurne). Ces troubles du sommeil s'accompagnent d'une grande lassitude dès le réveil, sans rapport avec l'activité physique du sujet : toute action devient extrêmement difficile à accomplir. L'asthénie est donc totale et touche les sphères intellectuelles, motrices et relationnelles ^[38] ^[40]. Des troubles digestifs (anorexie, boulimie associées à une variation parfois importante du poids du patient, constipation), sexuels (aménorrhée, diminution de la libido) et des signes neurovégétatifs (frilosité, crises sudorales) sont fréquemment associés dans la symptomatologie dépressive. Les troubles psychomoteurs vont généralement dans le même sens que l'idéation : le patient est ralenti, prostré, le regard fixe ; il limite ses mouvements au maximum, parle peu. Cependant il arrive que certaines présentations d'épisode dépressif majeur soient dominées par l'agitation du sujet : il s'agite, bouge la jambe, ne peut pas rester assis... dans tous les cas ces modifications psychomotrices doivent être observables par autrui ^[4] ^[38] ^[40].

L'évolution d'un épisode dépressif majeur est évaluée par la réponse

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

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

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

I.2.3 Les épisodes mixtes

Par états mixtes, on entend un ensemble de tableaux cliniques où s'entremêlent des symptômes des deux pôles thymiques [38] [40]. Cette intrication, comme nous le disions dans la première partie, présentait une importance majeure aux yeux de Kraepelin, puisqu'elle était la preuve que l'association des deux pôles thymiques – au demeurant dissociés – au sein d'une même entité (la maladie maniaco-dépressive) était réelle [12] [16] [17]. Les classifications internationales (DSM-IV-TR et CIM-10) présentent toutes deux l'épisode mixte comme étant une quatrième perturbation thymique (avec les épisodes maniaque, hypomaniaque et dépressif majeur). Cependant, elles ne s'accordent pas sur la définition à lui donner [16] [17]. Pour le DSM-IV-TR, l'état mixte est l'occurrence simultanée des tableaux maniaques et dépressifs complets sur une période d'au moins une semaine [16] [17] [40]. Pour la CIM-10, la durée est portée à deux semaines, et la cooccurrence des syndromes n'est pas obligatoire : l'alternance rapide des symptômes maniaques et dépressifs (sur quelques heures) est possible [16] [17]. Si

l'on suit cette seconde définition, il devient très compliqué de faire la différence entre un épisode maniaque (dont l'un des critères est la grande labilité émotionnelle, passant du rire aux larmes et à l'agressivité) et un épisode mixte authentique ^[17].

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

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

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

La dépression mixte associe les éléments classiques dépressifs (tristesse, anhédonie, pessimisme, troubles de la concentration) à des

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

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

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

Deux problèmes se posent avec la mixité. Tout d'abord, étant donné qu'ils représentent une multitude de tableaux cliniques possibles, le diagnostic différentiel est souvent compliqué à poser. Par exemple, les états maniaques sont, par définition, marqués par une grande labilité thymique, mêlant à différents degrés euphorie, irritabilité, colère, tristesse, etc : il semble donc compliqué de faire la part entre manie

mixte et manie pure (bien qu'il semble que le versant euphorique soit moins présent lors d'un état mixte). Les états dépressifs mixtes seront plus volontiers confondus avec les troubles de la personnalité ^{[12][17]}

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

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

I.3 Différentes formes des troubles bipolaires

A partir des différents épisodes thymiques que nous venons de décrire, et en les associant entre eux, les classifications internationales arrivent au consensus qu'il existe trois formes de troubles bipolaires : le trouble bipolaire de type I, le trouble bipolaire de type II et la cyclothymie. Une dernière catégorie regroupe, sous le nom de « trouble bipolaire non-spécifié » (NOS: **Not Otherwise Specified**), tous les cas ne correspondant pas exactement aux critères prévus dans les autres formes, où l'information est contradictoire. Si le trouble bipolaire de type I correspond à la forme la plus typique, les autres troubles représentent des tableaux cliniques atténués, pour lesquels il sera plus difficile de poser un diagnostic certain ^{[1][4][40]}.

I.3.1 Trouble bipolaire de type I

Cette forme correspond à la psychose maniaco-dépressive, elle est la plus typique des troubles bipolaires. Il s'agit d'une alternance d'épisodes thymiques majeurs (dépressif puis maniaque ou inversement), en général séparés par un intervalle de durée variable au cours duquel l'humeur revient à la normale ou presque : cette phase de rémission s'appelle l'euthymie [4]. Ces épisodes paroxystiques nécessitent une hospitalisation tant ils sont dévotés sur le fonctionnement social, familial et professionnel du sujet [4].

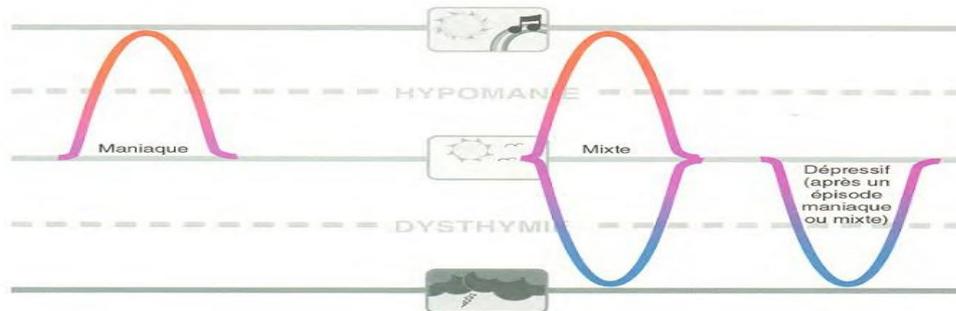


Figure II.3 : Trouble bipolaire de type I [39]

I.3.2 Trouble bipolaire de type II

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

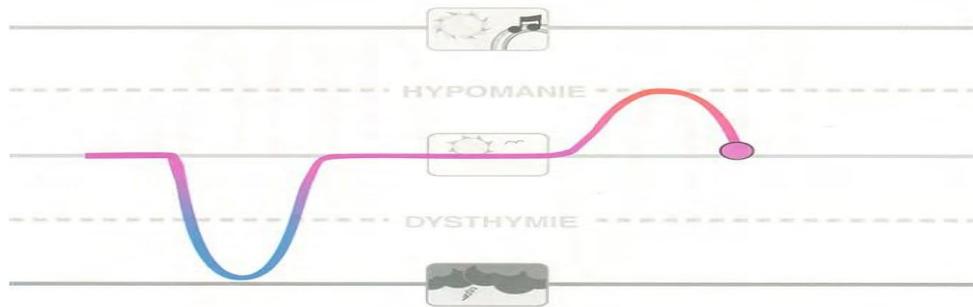


Figure II.4 : Trouble bipolaire de type II ^[39]

I.3.3 Trouble cyclothymique

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

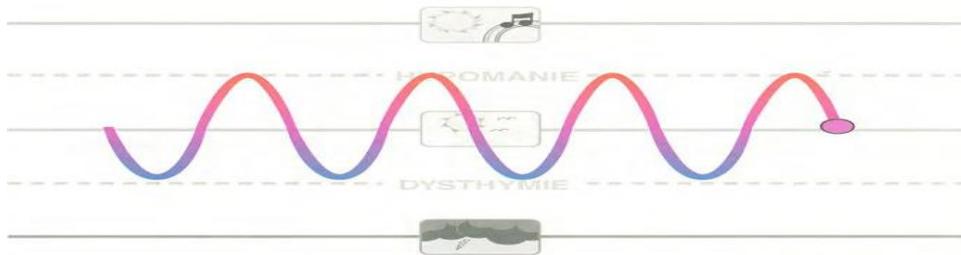


Figure II.5 : Trouble cyclothymique ^[39]

1.3.4 Trouble bipolaire non-spécifié :

Cette catégorie, qui permet de classer des épisodes thymiques ne correspondant pas aux critères définis pour les troubles bipolaires spécifiés, est une amorce vers ce que nous décrirons plus loin comme le « spectre bipolaire ». Elle montre en effet que les classifications internationales sont trop restreintes face aux dizaines de tableaux cliniques possibles, et qu'il faut élargir la notion de bipolarité afin de « coller » au mieux à la réalité ^{[1] [39]}.

Chapitre III :
Diagnostiques différentiels

I. TROUBLES BIPOLAIRES ET SCHIZOPHRENIE

La schizophrénie et les troubles bipolaires sont des pathologies complexes et multifactorielles. Leurs définitions se basent sur des critères cliniques sensés guider le diagnostic [26] [40] [59],

Il existe des symptômes pathognomoniques caractéristique a la schizophrénie

Les symptômes dits positifs

- Les hallucinations

Le malade perçoit des sensations qui n'existent pas. Les hallucinations peuvent concerner tous les sens, auditives, visuelles, olfactives ou encore céesthésiques (sensation de courant électrique). Les hallucinations auditives sont les plus fréquentes. Le patient atteint de schizophrénie entend des voix qui peuvent commenter son comportement, le juger, l'insulter, l'avertir de dangers imaginaires ou lui ordonner d'accomplir certains actes.

- Les délires

Ils peuvent survenir ponctuellement ou être présents en permanence. Le délire peut s'élaborer autour de différents thèmes (persécution, mégalomanie, mysticisme, etc.) sans qu'il y ait forcément de lien entre les diverses idées délirantes. Le schizophrène croit à son délire, il est impossible de le raisonner. Dans un tiers des cas, les malades souffrent de symptômes de type paranoïde, se sentent persécutés, trompés, harcelés, espionnés, ou ont l'impression que les autres devinent leurs pensées.

- Les troubles de la pensée et du langage

Le schizophrène ne parvient pas à organiser ses idées, il n'a plus de raisonnement logique, son discours devient incohérent. Son esprit peut rester longtemps fixé sur une idée, et des pensées parasites entravent le déroulement de son raisonnement. Il peut s'arrêter net au milieu d'une phrase et en commencer une nouvelle sans aucun rapport avec la précédente. Il peut également utiliser un langage qui ne suit pas les règles habituelles de grammaire et de syntaxe et inventer des mots. Il arrive aussi que le malade ne parvienne plus à interpréter correctement des mots pourtant courants. Communiquer avec lui devient extrêmement difficile.

- L'agitation et les troubles psychomoteurs

Une multitude d'attitudes peuvent se retrouver chez les schizophrènes, par exemple des gestes impulsifs, des mouvements répétés (se balancer, se gratter compulsivement), des grimaces (mâchoires serrées, paupières fermées), des sourires ou des rires paradoxaux sans rapport avec la situation. Les schizophrènes peuvent être en constant déplacement, toujours actifs, ou au contraire rester assis, rigides, silencieux et immobiles pendant des heures.

Les symptômes dits négatifs

- La démotivation

Les schizophrènes manquent souvent d'énergie, d'initiative, et ont du mal à s'engager dans toute forme d'activité. Ils peuvent passer des journées à ne rien faire, négligeant même leur hygiène personnelle. Il ne faut pas confondre ces symptômes avec de la simple paresse.

- L'apathie et le retrait social

Le schizophrène tend à se replier sur lui-même et à se protéger des conflits liés à une mauvaise communication en se réfugiant dans la solitude. Aggravé par la démotivation, ce symptôme peut provoquer indifférence et absence totale d'intérêt pour le monde extérieur.

- La dépersonnalisation

C'est la perte du sentiment d'être soi-même qui s'accompagne souvent d'anxiété. Le schizophrène a l'impression que son corps est dissocié de sa personne, ou que ses membres pourraient se détacher. Cette peur peut se traduire par des attitudes d'auto-contemplation : le malade observe attentivement ses mains, passe des heures devant un miroir à regarder son visage, palpe certaines parties de son corps.

La frontière entre les deux troubles semble floue, on peut noter quelques différences symptomatiques qui peuvent guider le clinicien dans son diagnostic :

- ☞ Dans la schizophrénie, lors d'un épisode psychotique inaugural,

On retrouve plus de symptômes négatifs primaires et de troubles du cours de la pensée : ces signes sont assez spécifiques et ont une bonne valeur prédictive d'évolution vers la schizophrénie. Le début du trouble schizophrénique est beaucoup plus insidieux que dans la bipolarité, qui apparaît de façon brutale ^[59].

- ☞ Une entrée brutale dans la maladie et une durée de la psychose sans traitement plus courte orientent plutôt vers la bipolarité

En conclusion, les signes pathognomoniques : hallucinations,

idées délirantes, discours désorganisés avec comportement grossièrement désorganisé ou catatonique et perte de volonté sont caractéristiques des troubles schizo-affectifs et les seuls permettant d'exclure la schizophrénie des troubles bipolaires.

II. TROUBLE BIPOLAIRE ET TROUBLE UNIPOLAIRE : DES DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES IMPORTANTES

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

La séparation entre troubles unipolaires et troubles bipolaires a été officialisée dans le DSM-III, et se base sur des paramètres évolutifs, familiaux, cliniques et de réponse thérapeutique [13]. La phase d'excitation a un rôle fondamental dans la bipartition, puisque sa présence définit la bipolarité et son absence les troubles dépressifs unipolaires [6] [30]. Le diagnostic différentiel est assez stable.

II.1 Troubles dépressifs de l'humeur

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

II.1.1 Trouble dépressif majeur

Le trouble dépressif majeur est caractérisé par l'existence d'un épisode dépressif majeur qui peut être unique ou récurrent (Figure 06). Le trouble unipolaire correspond à la forme récurrente de la dépression majeure.

La récurrence existe dès lors qu'on peut retrouver au moins deux épisodes dépressifs aigus dans les antécédents personnels du patient. Par ailleurs, toutes les spécifications possibles pour déterminer les caractéristiques de l'épisode (sévérité, chronicité, mélancolie, atypie, mais également rémission) sont utilisables afin de préciser au mieux la phase dépressive (Tableau III.1). Ces caractéristiques sont identiques entre le trouble dépressif majeur unique et le trouble récurrent. Dans le cas de la récurrence, on pourra en plus spécifier l'évolution (période de rémission intercurrente) et le caractère saisonnier du trouble [40].

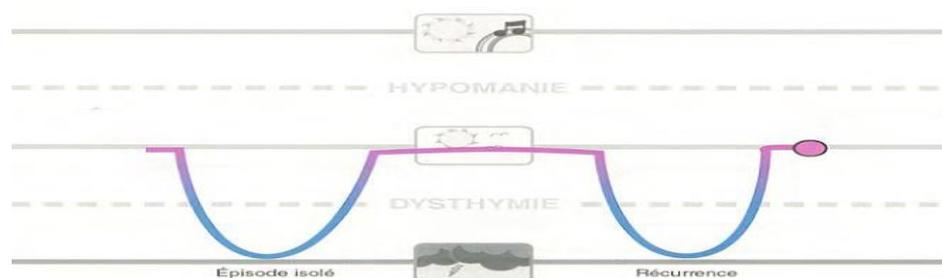


Figure III.1: Trouble dépressif majeur, épisode unique ou récurrent. [39]

Tableau III.1: Critères diagnostiques communs au trouble dépressif majeur, épisode isolé, et trouble dépressif majeur, épisode récurrent ^[40].

Critères diagnostiques du trouble dépressif majeur	
Présence d'un EDM (épisode dépressif majeur)	
	☞ L'EDM n'est pas mieux expliqué par un trouble schizo-affectif et n'est pas surajouté à une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou un trouble psychotique non spécifié
	☞ Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque, hypomaniaque ou mixte.
Si tous les critères sont actuellement remplis pour un EDM, spécifier son statut clinique actuel et/ou ses caractéristiques :	
	Léger, moyen, sévère ± caractéristiques psychotiques.
	Chronique.
	Avec caractéristiques catatoniques.
	Avec caractéristiques mélancoliques.
	Avec caractéristiques atypiques (cf lexique).
	Avec début lors du post-partum.
Si tous les critères ne sont pas actuellement remplis pour un EDM, spécifier le statut clinique du TDM (trouble dépressif majeur) actuel ou les caractéristiques de l'épisode le plus récent :	
	En rémission partielle/ en rémission complète.
	Chronique.
	Avec caractéristiques catatoniques.
	Avec caractéristiques mélancoliques.
	Avec caractéristiques atypiques.
	Avec début lors du post-partum.

Tableau III.2 : Résumé des facteurs de risque et de vulnérabilité à la récurrence [30].

Facteurs de risque de récurrence	Facteurs de vulnérabilité à la récurrence
<ul style="list-style-type: none"> • Nombre d'épisodes antérieurs. • précocité de la symptomatologie inaugurale. • Intensité de la symptomatologie. • Présence de comorbidités psychiatriques. • Réponse au traitement. • Rémission partielle. 	<ul style="list-style-type: none"> • Evénements de vie. • organisation de la personnalité (avec le tempérament dépressif) • Modifications cognitives.

II.1.2 Trouble dysthymique

Autrement appelé dépression chronique, le trouble dysthymique ne répond pas aux caractéristiques de l'épisode dépressif majeur, et la durée de ses symptômes est supérieure ou égale à deux ans (Figure 07). La clinique peut fluctuer, mais il n'y a jamais de rémission supérieure à deux mois consécutifs. A noter que selon le DSM-IV-TR la dysthymie n'est pas une évolution du trouble dépressif majeur, alors qu'elle peut l'être selon la CIM-10 [26] [30] [39] [40] [83]. Les critères diagnostiques de la dysthymie selon l'American Psychiatric Association sont présentés dans le tableau 05.

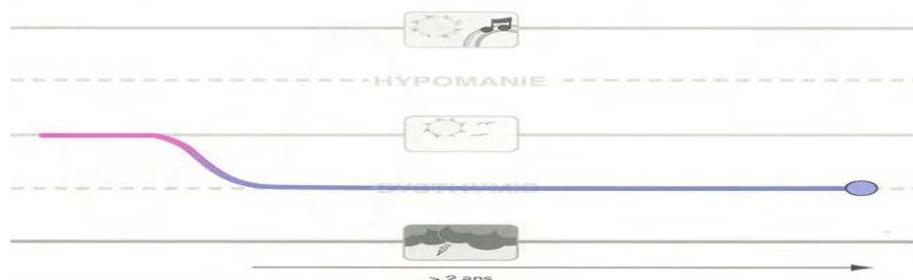


Figure III.2: Trouble dysthymique [39].

Tableau III.3: Critères diagnostiques du trouble dysthymique
[40].

Critères diagnostiques du trouble dysthymique	
A. Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, plus d'un jour sur deux pendant au moins deux ans, signalée par le sujet ou observée par les autres. *	
B. Quand le sujet est déprimé, il présente au moins deux des symptômes suivants :	
	1. Perte d'appétit ou hyperphagie.
	2. Insomnie ou hypersomnie.
	3. Baisse d'énergie ou fatigue.
	4. Faible estime de soi.
	5. Difficultés de concentration ou difficultés à prendre des décisions.
	6. Sentiment de perte d'espoir.
C. Au cours de la période de deux ans de perturbation thymique, le sujet n'a jamais eu de période de plus de deux mois consécutifs sans présenter les symptômes des critères A et B.	
D. Au cours des deux premières années de la perturbation thymique, aucun épisode dépressif majeur n'a été présent, c'est-à-dire que la perturbation thymique n'est pas mieux expliquée par un trouble dépressif majeur chronique ou par un trouble dépressif majeur en rémission partielle.	
E. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque, mixte ou hypomaniaque et les critères du trouble cyclothymique n'ont jamais été réunis.	
F. La perturbation thymique ne survient pas uniquement au cours de l'évolution d'un trouble psychotique chronique tel une schizophrénie ou un trouble délirant.	

G. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (par exemple, une drogue donnant lieu à un abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale (par exemple hypothyroïdie).	
H. Les symptômes entraînent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.	
Spécifier si :	
	Début précoce : survenue avant l'âge de 21 ans.
	Début tardif : survenue à l'âge de 21 ans ou après.
Spécifier (pour les deux années les plus récentes du trouble dysthymique) :	
	Avec caractéristiques atypiques.

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

La dysthymie se complique souvent d'épisodes dépressifs majeurs, qui, lorsqu'ils régressent, laissent de nouveau place à la dépression à bas bruit, parfois aggravée^{[30] [40]}.

On peut distinguer deux formes selon l'âge de début^{[30] [40]}, soit précoce, c'est-à-dire avant 21 ans et pour laquelle le pronostic est mauvais et où il existe un terrain familial de trouble thymique, soit tardive, après 21 ans.

II.2 Dépression unipolaire ou dépression bipolaire

La récurrence du trouble dépressif majeur pose la question des différences, mais surtout des similitudes, entre les troubles unipolaire et bipolaire. Il est en effet particulièrement compliqué, voire impossible, de diagnostiquer de prime abord une dépression bipolaire lorsque aucun antécédent de manie ou d'hypomanie n'est retrouvé chez un patient. ^[86]

II.2.1 Retard diagnostique

Les épisodes dépressifs sont présents aussi bien dans la bipolarité que dans les troubles unipolaires. Ces épisodes dépressifs majeurs, chez les sujets bipolaires, sont prépondérants dans l'évolution de la maladie (aussi bien en terme de symptomatologie qu'en terme de durée et de fréquence), conduisant à des consultations médicales essentiellement pour les symptômes dépressifs. ^[86] Ainsi, environ 40% des patients consultant pour un épisode dépressif majeur ; seraient en fait bipolaires. ^[87]

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

30 à 60% des patients inaugurent leur bipolarité par un épisode dépressif majeur, rendant le diagnostic différentiel avec le

trouble unipolaire d'autant plus dur qu'il n'y a pas d'antécédents : de ce fait, environ deux tiers des patients bipolaires ont reçu un premier diagnostic de trouble unipolaire

II.2.2 Raisons du retard diagnostique

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

Elles concernent tout d'abord le patient, qui a tendance à présenter des difficultés pour se remémorer les épisodes maniaques ou hypomaniaques et avec très peu d'*insight* quant aux effets négatifs de ces phases (allant même jusqu'à valoriser leurs effets sur le fonctionnement).^[87] Qui plus est, la validité des études de patients est souvent critiquée, puisque l'estimation du retard diagnostique repose sur les souvenirs du sujet, qui peuvent être erronés. Sur un autre versant, il est intéressant de noter que les sujets craignent la stigmatisation associée à la maladie et au contact avec les services de psychiatrie, et retardent donc la première consultation.^{[57][87]} En fait, on ne sait pas trop ce qui contribue à ce délai avant la demande d'une aide de santé mais on remarque que les patients passent souvent par des systèmes non-médicaux au début de leur maladie.^[57] Ensuite, le manque de formation des professionnels pour apprendre à repérer de prime abord la bipolarité entre en jeu.^[87] Notons également – en lien direct avec l'étude montrant que les jeunes patients ont un retard diagnostique plus important que leurs aînés présentant les mêmes symptômes – que certes, le retard diagnostique est lié à la difficulté de détecter d'emblée le trouble bipolaire (les médecins n'étant pas capable de repérer en routine les signes de bipolarité), mais qu'il est aussi fonction de l'âge de présentation dans les services cliniques : les professionnels de santé mentale rechignent à diagnostiquer tôt un trouble bipolaire, même si les symptômes se déclarent dans

la période du pic d'apparition de la maladie. [57]

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

II.2.3 outils de dépistage

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

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

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

Il y a deux approches possibles :

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

A. Utilisation des symptômes cliniques

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

Concernant la séniologie de l'épisode dépressif, outre le fait que la bipolarité apparaît plus précocement dans la vie du patient, voici les symptômes qui sont toujours plus graves ou plus fréquents dans la bipolarité : le risque suicidaire, les symptômes psychotiques et somatiques atypiques (exemples : hyperphagie avec appétence pour le sucre, hypersomnie), le ralentissement psychomoteur avec émoussement des affects, le virage maniaque ou hypomaniaque. ^{[30][86]} Ces symptômes ne sont pas pathognomoniques de la bipolarité, mais ils aident à orienter le diagnostic dans ce sens (Tableaux III.4 et III.5).
^[86]

Tableau III.4 : Différences cliniques prédictives d'un diagnostic de dépression bipolaire ou unipolaire chez un patient sans antécédent maniaque ou hypomaniaque. ^{[18][86][95]}

	Critères plus fréquemment décrits dans la dépression bipolaire	Critères plus fréquemment décrits dans la dépression unipolaire
Symptomatologie	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersomnie et/ou somnolence diurne. • Caractéristiques atypiques : hyperphagie et/ou prise de poids. • Autres symptômes atypiques tels que membres « en plomb ». • Ralentissement psychomoteur. • Caractéristiques psychotiques ou mélancoliques. • Idées pathologiques de culpabilité, inutilité, mésestime de soi. • Idées suicidaires. • Émoussement émotionnel. • Labilité de l'humeur au sein du même épisode. • Clinique variable au sein d'un même épisode et entre les épisodes. 	<ul style="list-style-type: none"> • Insomnie initiale/ sommeil réduit. • Anorexie et/ou perte de poids. • Maintien de l'activité, agitation psychomotrice. • Plaintes somatiques. • Sensibilité à la douleur • Tristesse, anxiété, agressivité • Clinique stéréotypée.
Évolution	<ul style="list-style-type: none"> • Début aigu et précoce du premier épisode dépressif (< 25 ans) • Multiples épisodes dépressifs antérieurs (≥ 5) 	<ul style="list-style-type: none"> • Début tardif du premier épisode dépressif (> 25 ans) • Épisode actuel de longue durée (> 6 mois)
Réponse au lithium	<ul style="list-style-type: none"> • Bonne 	<ul style="list-style-type: none"> • Mauvaise
Histoire familiale	<ul style="list-style-type: none"> • Histoire familiale de troubles bipolaires 	<ul style="list-style-type: none"> • Absence d'histoire familiale de troubles bipolaires.

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

Par ailleurs, les antécédents familiaux de bipolarité sont un argument majeur dans la détermination du trouble bipolaire chez un patient présentant un épisode dépressif. ^[86]

En terme démographique, il semble que les hommes soient plus atteints de bipolarité que les femmes. ^[86]

Tableau III.5 : Éléments discriminatifs entre d'épression bipolaire et d'épression unipolaire. ^[13] [87]

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

F : femmes ; H : hommes

B. Outils psychopathologiques

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

- Le MDQ : Mood Disorder Questionnaire. Il regroupe 13 questions portant sur les symptômes maniaques. Sa validité est bonne pour les troubles bipolaires de type I, mais sa sensibilité est moins bonne pour les troubles bipolaires II. Le patient est « positif » au test s'il obtient au moins 7 réponses sur 13, avec au moins deux symptômes simultanés et si l'altération du fonctionnement est modérée à sévère [44] [86].
- HCL-32 : Check-list d'Hypomanie. Cette liste se base sur 32 symptômes hypomaniaques. Elle permet donc de dépister l'hypomanie, mais ne fait pas la différence entre trouble bipolaire I et II. Le sujet est potentiellement bipolaire s'il totalise un score supérieur ou égal 14 items [44] [86].
- BSDS: Bipolar Spectrum Diagnostic Scale. Cet auto-questionnaire est fait de 19 propositions relatives à différents états caractéristiques du trouble bipolaire. Ce test propose également au patient de quantifier quel point l'item s'applique à son histoire personnelle. La sensibilité est

équivalente pour le trouble bipolaire de type I, de type II, ou le trouble bipolaire non-spécifié. Un individu obtenant un score supérieur ou égal à 13 items présente potentiellement un trouble bipolaire [86].

- **Index de bipolarité** Ce test propose une évaluation du profil global du patient avec un total de 100 points possibles. Ceux-ci sont répartis en cinq dimensions, chacune valant 20 points : l'âge de début, l'évolution de la maladie, les caractéristiques de l'épisode, la réponse aux traitements et l'histoire familiale. Un total supérieur à 60 indique un diagnostic potentiel de bipolarité [86]

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

II.2.6 Conclusion

La recherche systématique d'indices de bipolarité, qu'elle s'appuie sur les entretiens cliniques du patient ou de sa famille ou qu'elle fasse appel à un certain nombre d'outils de dépistage, est susceptible de faciliter une reconnaissance plus précoce de la pathologie.

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

Chapitre IV
Prise en charge
thérapeutique des
troubles bipolaires

I. PHARMACOTHERAPIE

I.1 Pr é requis sur les stabilisateurs de l'humeur

Thymor é gulateurs ou stabilisateurs de l'humeur : Médicaments capables de prévenir les réc idives d é pressives et/ou maniaques des troubles de l'humeur, ils ont en outre en commun d' être efficaces pour le traitement curatif de l'acc è s maniaque. [43]

Le traitement des troubles bipolaires passe par l'utilisation de thymor é gulateurs (aussi appel é s normothymiques ou stabilisateurs de l'humeur). [74], en r é f é rence aux propri é t é s pr é ventives du lithium sur les réc idives d é pressives et maniaques dans le trouble bipolaire.

Classiquement, malgr é les disparit é s entre auteurs, les d é finitions insistent sur le caract è re crucial de la pr é vention des réc idives. [112][114] La double action curative et/ou pr é ventive ne fait pas consensus : par exemple, pour certains, un thymor é gulateur pr é vient la survenue d' é pisodes ult é rieurs et n'aggrave pas l' é pisode en cours (pr é ventif mais pas curatif), pour d'autres, le stabilisateur de l'humeur agit sur un p ô le thymique sans aggraver l'autre polarit é , enfin, les derniers proposent qu'une mol é cule peut pr é tendre r é pondre à la d é finition si elle dispose les deux modes d'action (pr é ventif et curatif) sur les deux p ô les thymiques (maniaque et d é pressif). [112][113][116] Le lithium est le seul produit qui r é pond à cette derni è re d é finition.

Ainsi, les m é dicaments ayant une Autorisation de Mise sur le March é (AMM) dans les troubles bipolaires n'exercent pas tous les quatre actions possibles (traitement curatif de la manie, traitement curatif de la d é pression, pr é vention des réc idives maniaques, pr é vention des réc idives d é pressives). Pour reprendre les termes de S.M. Stahl [76], certains

thymorégulateurs seront plutôt orientés vers le traitement de la manie et traiteront et stabiliseront l'humeur « depuis le haut », d'autres molécules seront plutôt orientées vers les phases dépressives et auront une efficacité pour remonter l'humeur « à partir du bas » (Figures IV.1 et IV.2).

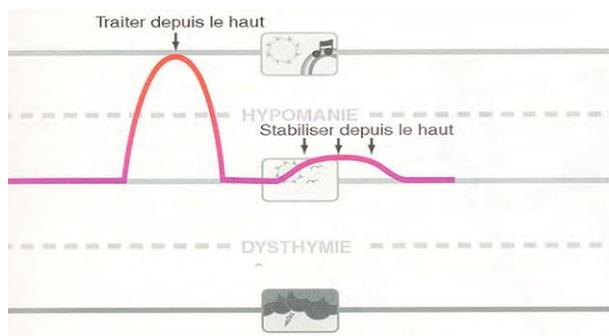


Figure IV.1 : Thymorégulateurs orientés

« manie ». [76]

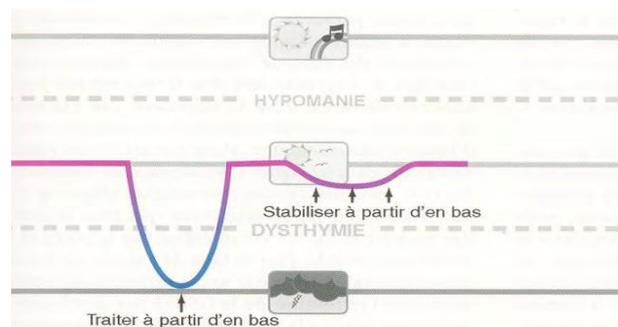


Figure IV.12 Thymorégulateurs orientés

« dépression ». [76]

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

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

I.2 Thymorégulateurs conventionnels

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

Les recommandations internationales les placent en premières lignes des traitements des troubles bipolaires. Les groupes de travail orientent leur discours vers des stratégies thérapeutiques de plus en plus personnalisées. [75]

I.2.1 Sels de lithium

Les sels de lithium représentent le traitement pharmacologique de référence dans la prise en charge du trouble bipolaire. Les études scientifiques et revues de littérature au sujet de son efficacité de sa tolérance et de son utilisation sont pléthores et ne permettent pas de doute quant à l'efficacité probante. [11][113][114][115][117][118][119][127][128][130][131] [132]

A. Indications et modalités d'utilisation des sels de lithium

Le carbonate de lithium (Téralithe ®, comprimés à 250 ou 400mg) est disponible. Le Neurolithium ® (citrates), qui existait en solution buvable. [74][117] Deux études, montrent que le carbonate de lithium est plus efficace que le citrate, et ce à des doses moins élevées (ce qui veut aussi dire mieux toléré par le patient). [119]

A. 1. Généralités

Le lithium est la seule molécule active de manière curative et préventive dans le trouble bipolaire. [119] Il est donc indiqué dans le traitement curatif de la manie et de la dépression bipolaire, en traitement prophylactique, il trouve ses applications dans la maintenance des troubles bipolaires (prévention des récurrences maniaques et dépressives et dans

la prévention du risque suicidaire. [74][76][119][127][130]

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

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

A.2 Fenêtre thérapeutique

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

A.3 Indications selon la lithiémie

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

En phase maniaque, les lithiémies efficaces sont hautes et se situent entre 0.8 et 1 mmol/L. [119] [127] Certaines sources [74] [113] [119] fixent la norme haute à 1.2 mmol/L. Ceci dit, si le lithium est particulièrement indiqué dans la manie typique (efficacité chez 60 à 95% des patients si la lithiémie est

correcte ^[74]), il l'est un peu moins dans les états mixtes ou les formes sévères (formes délirantes) : dans ces deux cas, l'association à une autre molécule (anticonvulsivant ou antipsychotique) sera justifiée ^[74] ^[119], les neuroleptiques présentant une efficacité légèrement supérieure dans ces formes. ^[113] De plus, le supposé délai d'action du lithium ^[74] ^[127] associé à son faible pouvoir sédatif, conduisent souvent à la co-prescription en début de traitement, malgré les recommandations internationales qui placent la monothérapie en première intention. ^[113] A noter que dans les grandes études comparant lithium, valproate et quétiapine, le lithium ne présentait pas de différence de délai d'action par rapport aux deux autres molécules. ^[127]

La dépression bipolaire sera prise en charge correctement avec des taux sériques en lithium situés entre 0.4 et 0.6 mmol/L. ^[119] Le lithium est considéré comme efficace, mais son effet curatif dans la dépression bipolaire semble modeste comparé à la manie. ^[74] ^[76] ^[114] ^[127] ^[127] La place de la lithiothérapie en première ligne de la prise en charge curative de la dépression bipolaire peut donc être discutée. De plus, comme nous le disions précédemment, sa place dans les recommandations internationales diverge selon le point de vue des groupes de travail, qui ne le rangent pas forcément parmi les stratégies de première intention. ^[113]^[119]^[120]^[121]^[126] Dans tous les cas, l'avantage de l'utilisation du lithium réside dans l'absence de virage maniaque comparé aux antidépresseurs. ^[74]

Dans le cadre prophylactique des récurrences, la lithiémie conseillée doit être entre 0.6 et 0.8 mmol/L. La différence d'efficacité du lithium est également mentionnée entre la prévention des récurrences maniaques et la prévention des récurrences dépressives : le lithium serait plus efficace en

prophylaxie de la manie. ^{[119][127]} Dans cette dernière indication, les groupes de travail (WFSBP, CANMAT et ISBD) convergent pour recommander le lithium en première intention dans les troubles bipolaires de type I.

Les troubles bipolaires sont associés à un risque suicidaire accru, la prise en charge doit donc aussi passer par la diminution de la mortalité par suicide. ^[128]

Le lithium est efficace aussi bien dans la prévention des suicides aboutis que dans les tentatives

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

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

A taux élevé (0.8 à 1.0 mmol/L), la protection est meilleure mais les effets indésirables sont aussi majorés. A lithiémie trop faible, les effets secondaires sont moindres, ce qui favorise l'observance, mais les rechutes sont plus fréquentes. ^{[74][119][131]}

La lithiémie optimale correspond à la dose minimale efficace sur les récurrences maniaques et dépressives.

A.4 Modalités du traitement pour une prise en charge idéale

Afin de maîtriser au mieux la lithiémie et limiter les risques d'intoxication, les études s'accordent sur l'importance d'un

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

Comme nous le disions précédemment, la concentration plasmatique cible en lithium dépend de la phase de la maladie bipolaire, et de la polarité thymique prédominante au cours de l'évolution de la pathologie. [115] Ces lithiémies peuvent être représentées par le «lithiomètre» de G. Malhi (Figure IV.3). [115][119]

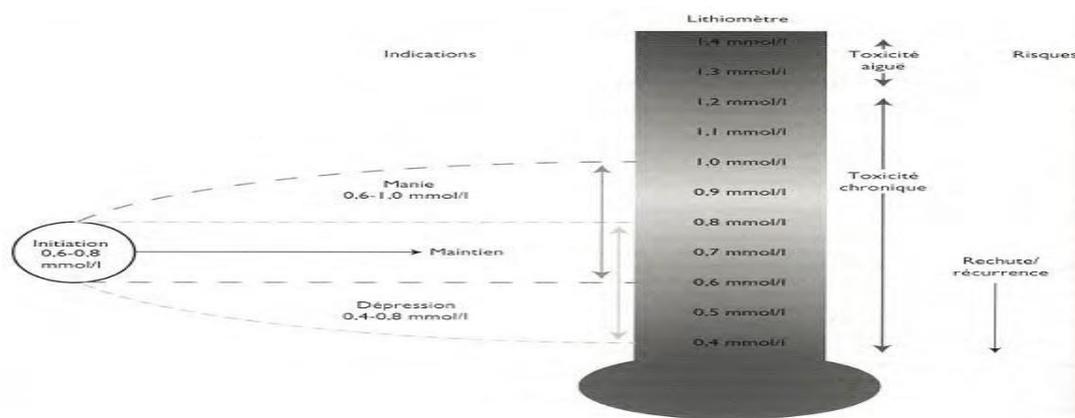


Figure VI.3 : Le «lithiomètre» de G. Malhi et al. [119]

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

Le tableau suivant (Tableau VI.1) récapitule les éléments à surveiller chez un patient sous lithium :

Tableau VI.1 : Bilans et surveillance cliniques et biologiques pour l'instauration d'une lithiothérapie. [74][116][119][129]

Bilan préthérapeutique	
	<ul style="list-style-type: none"> • Examen clinique complet : poids, périmètre ombilical. • Dosage plasmatique : créatinine, urée, TSH, T4 libre, glycémie à jeun, BES, NFS. • Protéinurie, glycosurie, clairance de la créatinine • ECG (notamment si patient > 50 ans ou si antécédents cardiovasculaires) <p>Cas particuliers:</p> <ul style="list-style-type: none"> • β-HCG pour les femmes en âge de procréer. • EEG pour les patients présentant des antécédents neurologiques.
Concentrations plasmatiques recommandées:	
	<ul style="list-style-type: none"> • Lithiémies minimales efficaces : entre 0.5 et 0.8 mEq/L, posologie à instaurer progressivement. • Surveillance de la lithiémie : <ul style="list-style-type: none"> ✓ une fois par semaine le premier mois pour atteindre la lithiémie minimale efficace puis ✓ une fois par mois le premier trimestre puis ✓ une fois tous les deux mois.
	<p>NB : Prise de sang à effectuer :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pour le Téralithe[®] 250 mg : le matin à jeun avant la prise du traitement. • Pour le Téralithe[®] LP 400 mg : le soir avant la prise du traitement.
Surveillance:	

	<p>☞ Clinique:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poids (régime adapté à instaurer en même temps que la lithiothérapie), troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées). • Sédation, état de l'humeur. • Goitre thyroïdien, hypothyroïdie. • Sensation de soif, hydratation, polyurie. • Manifestations cutanées. <p>☞ Biologique : au moins une fois par an :</p> <ul style="list-style-type: none"> • NFS, BES, Ca, glycémie. • Créatinine, urée plasmatique, TSH. • Protéinurie.
Interactions médicamenteuses à prendre en compte :	
	<ul style="list-style-type: none"> • AINS, Carbamazépine, Diurétiques, IEC, Sartans, Neuroleptiques. <p>→ augmentation de la lithiémie, apparition d'un syndrome confusionnel.</p>
Durée du traitement:	
	<ul style="list-style-type: none"> • Nécessité de poursuite sur au moins deux ans avant évaluation de l'efficacité de la lithiothérapie. • En pratique, passer ce délai : <ul style="list-style-type: none"> ✓ si traitement efficace : poursuite aussi longtemps que possible. ✓ si lithiothérapie inefficace, mal tolérée ou si désir de grossesse : arrêt du lithium envisageable.
Arrêt du traitement:	
	<ul style="list-style-type: none"> • risque de rechute, surtout maniaque. • Si Arrêt prématuré.

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

Dans le cas de la femme en âge de procréer, le lithium aurait des propriétés tératogènes durant le premier trimestre de la grossesse. [43][116] Ceci dit, la lithiothérapie dans cette période n'est plus une contre-indication absolue mais nécessite une surveillance anténatale stricte. [74] [119]

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

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

La durée de traitement doit immédiatement être discutée avec le patient : en général, l'efficacité de la lithiothérapie n'est pas

réévaluée avant deux ou trois ans : passé ce délai, et si le traitement s'avère inefficace, d'autres approches pourront être envisagées (augmentation des posologies tout en surveillant la tolérance, association d'un thymorégulateur au lithium, ou changement de thymorégulateur). [74][119][129]. L'arrêt du traitement par le lithium doit se faire très progressivement [119][128][129] : même si les réactions de sevrage et de rebond n'ont jamais été confirmées (il n'y a pas de dépendance donc pas de risque de « sevrage » [129]), il apparaît que le risque de récurrences (notamment maniaques) dans les mois suivant la fin du traitement est important, et l'on note une augmentation du risque suicidaire en cas d'arrêt brutal de la lithiothérapie. [119]

B. Pharmacologie des sels de lithium

B.1 Mécanismes d'action

Le lithium est un cation monovalent [129] dont les mécanismes d'action sont complexes [76][119]

B.1.1 Cascades de signalisation

Le mécanisme d'action du lithium est tourné vers les cascades de signalisation impliquant l'inositol au niveau neuronal (Figure 21). [74] [76] [119] [128] [129]

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

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

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

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

On connaît également l'action du lithium sur les voies impliquant la GSK-3 (glycogène synthétase kinase 3), et celle impliquant la PKC (protéine kinase C). ^{[76][119][128]} La GSK-3 joue notamment un rôle dans la transcription génique, la plasticité synaptique et l'apoptose cellulaire (Figure IV.4). La PKC, quant à elle, intervient dans la transmission pré- et post-synaptique. ^[119] Le lithium module ces deux voies, entraînant une régulation de la plasticité neuronale et de la neurotransmission (excitatrice notamment). ^{[76][119]}

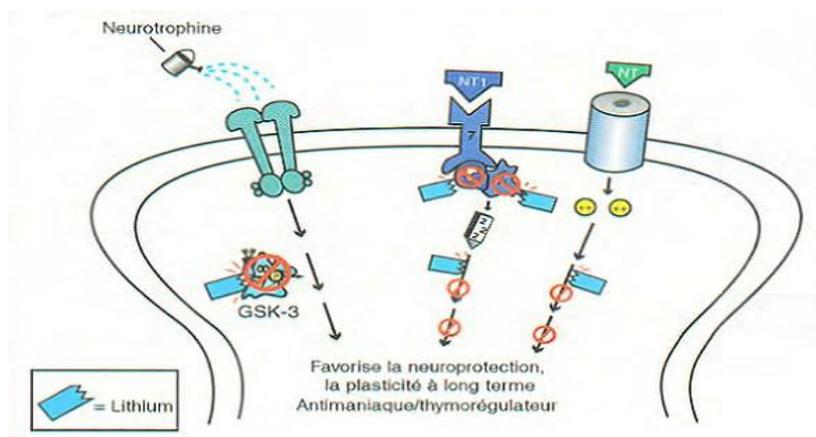


Figure IV.4 : Mécanismes d'action possibles du lithium sur les cascades de transduction du signal. [76]

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

B.1.2 Régulation génique

L'horloge interne (située dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC), eux-mêmes faisant partie de l'hypothalamus médian) est responsable de l'organisation de l'organisme en fonction des moments de la journée. Grossièrement, les NSC intègrent les signaux lumineux extérieurs (jour/nuit, qui sont des synchronisateurs de l'organisme) et envoient un signal contrôlant les horloges périphériques [135] Le fonctionnement du système circadien au niveau des NSC passe par différents

rérocontrôles transcriptionnels et traductionnels aboutissant à la production de protéines circadiennes. Ce processus prend environ 24 heures. ^{[119][135]}

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

Le lithium agirait en augmentant l'amplitude des taux des hormones circadiennes et permettrait de retrouver un rythme veille-sommeil adéquat. ^[119] Les gènes codant pour les protéines circadiennes sont également des facteurs de

vulnérabilité candidats pour les troubles bipolaires et représentent donc des cibles potentielles au lithium. ^[135]

B.2 Pharmacocinétique

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

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

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

B.3 Effets indésirables et contre-indications

Le lithium, comme toute molécule active, présente des effets indésirables : cet aspect de la pharmacologie n'a rien d'anormal. Ce qui rend le lithium particulier, c'est que ces effets indésirables sont dans la majorité des cas dose-dépendants ^{[119] [129]}, et que la variation de concentration plasmatique qui les fait apparaître est très faible. L'ajustement de la posologie suffit à le réduire : ceci est la première explication à l'utilité de la surveillance de la lithiémie pendant le traitement. ^[119]

La lithiothérapie, en phase inaugurale, sera ponctuée de

troubles digestifs (nausées, diarrhées, vomissements) souvent à l'origine de l'arrêt du traitement : la prise avec le bol alimentaire permettra de réduire l'inconfort ^{[43][76][119][129]} ; de tremblements fins des extrémités; de faiblesse musculaire, hypotonie, sédation ^{[119][129]}... Ces effets indésirables précoces, notamment ceux digestifs, sont transitoires et disparaissent en général spontanément. ^[119]

A plus long terme, les effets indésirables seront en lien avec les mécanismes d'action du lithium. Tout d'abord, des effets rénaux seront observés : syndrome polyuro-polydypsique notamment, du fait de l'inhibition de l'ADH par le lithium. ^{[76][119][129][130]} Notons néanmoins que le risque d'insuffisance rénale terminale causée par le lithium est faible, et que l'apparition d'une fibrose du tissu interstitiel est en général en lien avec des lithémies élevées (autour de 1 mmol/L) et maintenues pendant plusieurs années. ^{[119][130][131]} Le lithium a également une action directe sur la thyroïde et diminue sa sécrétion hormonale, entraînant hypothyroïdie et hyperparathyroïdie. Des troubles cardiaques (repolarisation et rythme) sont également retrouvés. ^{[76][119][129][130]} Le dernier effet indésirable que l'on peut citer est la prise de poids,

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

La seconde explication à la nécessité d'une prise en charge régulière du patient est l'apparition rapide d'une intoxication : elle se déclare à partir de 1.2 mmol/L. ^[74] Pour rappel, la fenêtre thérapeutique va jusqu'à cette valeur, il est donc très

facile de basculer du traitement à l'intoxication. Il est rare que l'intoxication par lithium soit aiguë : elle arrive généralement durant le traitement chronique, à cause d'un bilan thérapeutique mal effectué ou d'un suivi laxiste des lithiémies, ou encore à cause d'interactions médicamenteuses négligées. [74][119][130][131] Les intoxications par lithium peuvent conduire à la mort ou à des lésions cérébrales irréversibles. [74][131] Le tableau clinique de l'intoxication correspond aux effets indésirables (tremblements, troubles digestifs, troubles neurologiques : visuels, vertiges, somnolence, confusion...) [74][119][129] mais se complique d'un état comateux, de crises d'épilepsie et de troubles cardiaques, une fois passé un taux plasmatique de 2.5 mmol/. [119] Le pronostic vital est engagé à partir de 2.0 mmol/L, il convient alors d'arrêter en urgence le traitement par lithium et de prendre en charge le patient en milieu hospitalier. [43][74]

Les contre-indications à l'utilisation du lithium sont le reflet de ses effets indésirables. Il est possible de les résumer sous forme de tableau comme suit (Tableau IV.2)

Tableau IV.2 : Contre-indications à la lithiothérapie. [119][129]

Régime sans sel	Contre-indication absolue (la diminution de l'apport en sodium augmente la rétention de lithium par le rein et inversement [129])
Insuffisance rénale grave, insuffisance cardiaque, Déshydratation	Contre-indications classiques à l'institution d'une lithiothérapie en ambulatoire, mais possible en hospitalier (contrôle régulier des taux plasmatiques, du REP, et correction des désordres métaboliques)
Grossesse	<p>Longtemps considérée comme une contre-indication absolue (dans les trois premiers mois), mais ce n'est plus le cas dans les dernières recommandations → n'est plus que « déconseillé ».</p> <p>Car si l'on compare le risque de malformation cardiaque fœtale à celui pris par l'arrêt de la lithiothérapie : il est moins d'être de garder la patiente stabilisée par son traitement. Bien sûr, si la poursuite est envisagée : un suivi anténatal strict avec échographie supplémentaire, ajustement des posologies de lithium et répartition des prises pour éviter les pics plasmatiques trop élevés devra être mis en place.</p> <p>Dans tous les cas la lithiothérapie reste déconseillée (risque de tératogénicité).</p>
Allaitement	Contre-indication, en lien avec le passage du lithium dans le lait maternel.
Diurétiques thiazidiques, AINS, IEC	pas contre-indiqués, mais nécessitent des précautions d'emploi car peuvent favoriser une élévation de la lithémie et donc du risque de toxicité

Le dernier aspect de ce versant pharmacologique, et qui concerne tout particulièrement le pharmacien d'officine, est relatif aux interactions médicamenteuses. Le point à redouter reste évidemment une augmentation de la lithémie jusqu'à atteindre des doses toxiques. On évitera donc les associations avec des médicaments ayant un impact sur l'élimination du

lithium, par exemple. L'action au niveau cérébral du lithium explique aussi certaines interactions à éviter avec les antipsychotiques ou les anticonvulsivants, par exemple. Le Tableau IV.3 présente quelques interactions utiles à prendre en compte, et a l'avantage d'expliquer dans quel cadre l'association pourrait exister (par exemple, potentialisation des effets des deux molécules et meilleure efficacité du traitement). Bien sûr, si une telle bithérapie est maintenue, la lithiémie devra être surveillée de façon bien plus rigoureuse, et les posologies ajustées en conséquence. La surveillance de la fonction rénale sera aussi de mise. [129]

Tableau IV.3 : Interactions médicamenteuses avec le lithium.

[119][129][141]

	Avantages	Inconvénients
Carbamazépine	Intérêt de l'association dans les cycles rapides.	Cas décrits de neurotoxicité visible par l'ataxie, le syndrome cérébelleux (troubles de l'équilibre, de la marche, de la précision des gestes) et disparaissant à l'arrêt de l'association.
Valpromide	Possible potentialisation thérapeutiques.	
Divalproate	Intérêt en deuxième intention dans les cycles rapides, les états mixtes et en cas de résistance.	Augmentation de la fréquence des effets indésirables (prise de poids, sédation, tremblements troubles digestifs, perte de Cheveux).
Lamotrigine	Intérêt rapporté dans les dépressions bipolaires.	Non signalé
Antipsychotiques Classiques	Intérêt dans les états maniaques aigus et manies délirantes.	Observations de neurotoxicité parfois augmentation de la lithiémie.

Antidépresseurs	Intérêt en cas de résistance à un traitement antidépresseur et dans les dépressions bipolaires.	Syndrome sérotoninergique avec les ISRS. (1) Risque d'apparition de cycles rapides avec les imipraminiques.
Antipsychotiques de seconde génération	Complémentarité thérapeutique.	<ul style="list-style-type: none"> • Clozapine : syndrome malin, épilepsie. • Risperidone : syndrome malin. • Olanzapine : possible addition d'effets indésirables : sédation, prise de poids.
IEC, inhibiteurs de l'angiotensine, diurétiques thiazidiques, AINS dont Coxibs		Élévation de la lithémie et risque d'intoxication par diminution de l'excrétion rénale du lithium.
Inhibiteurs Calciques	Possible potentialisation.	Neurotoxicité
Théophylline		Diminution de la lithémie.
Caféine		Augmentation de l'élimination.
Bêtabloquants	Correction des tremblements (propranolol).	Diminution de l'élimination et donc augmentation de la lithémie, bradycardie.

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

B.4 Lithium : le mal-aimé des raisons valables

Malgré les preuves d'efficacité du lithium mises en avant depuis des années, force est de constater qu'à l'heure actuelle, le lithium n'est plus utilisée en Algérie :

Tout d'abord, l'inconvénient principal mis en avant demeure la maniabilité du lithium : la nécessité d'un bilan préthérapeutique poussé pour écarter toute contre-indication, peut être considérée comme trop contraignante et donc freiner les prescriptions. ^{[11][76][113][119]}

Ensuite, les effets indésirables, la toxicité potentielle et les contre-indications du lithium représentent une limite à la prescription. ^{[76][130][131]} Le lithium a en effet de nombreux effets indésirables, et certains sont tels qu'ils imposent l'arrêt du traitement. ^[131] La nécessité du suivi régulier augmente le sentiment d'insécurité vis à vis de l'administration de la molécule et pousse les cliniciens à moins la prescrire

Il semble important de remarquer que les effets indésirables potentiels ont peut-être été surestimés dans les premières années d'utilisation du lithium : à ce moment-là, les lithémies utilisées étaient bien plus élevées que celles préconisées de nos jours, expliquant probablement l'occurrence importante de signes de toxicité ^[130] Cependant, le mal est fait et le lithium reste perçu comme responsable d'une toxicité irréversible sur les organes vitaux (notamment au niveau du rein) et sur l'organogénèse

I.2.2 Anticonvulsivants

A. Mécanismes d'action

L'une des hypothèses étiologiques du trouble bipolaire consiste en un dysfonctionnement des neurotransmissions, notamment celles impliquant la sérotonine, la dopamine, le GABA (acide γ -amino-butérique) et le glutamate. Il y aurait,

grosso-modo, augmentation des transmissions dopaminergiques et glutamatergiques d'une part, et diminution des transmissions cholinergiques (via les récepteurs muscariniques) d'autre part. Pour rappel, le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur des voies cérébrales, tandis que le glutamate est excitateur.

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

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

La diminution de l'excitabilité neuronale, comme souvent, est en lien avec l'effet stabilisateur de membrane : celui-ci se produit lors de l'action de l'anticonvulsivant sur les canaux voltage-dépendants (sodiques, potassiques et calciques) (Tableau IV.3). [75] En fait, le blocage des canaux potassiques et calciques semble anecdotique dans les mécanismes de thymorégulation, puisque les trois molécules (valproate, carbamazépine et lamotrigine) agissent au niveau des canaux sodiques voltage-dépendants. [76] Leurs sites d'action sur ces canaux sodiques sont, a priori, différents : d'un côté la lamotrigine et la carbamazépine se fixent sur la sous-unité α du canal et ainsi induire son blocage ; de l'autre, le valproate inhibe lui aussi les canaux sodiques voltage-dépendants.

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

Tableau IV.3 : Mécanismes de blocage des canaux ioniques et molécules associées. [75]

Mécanisme de blocage des canaux sodiques	Mécanisme de blocage des canaux calciques
<p>Liaison de l'anticonvulsivant au canal inactivé → Prolongation de l'inactivation du canal par ralentissement du retour à l'état de repos.</p> <p>NB : le blocage des canaux sodiques au niveau pré-synaptique induit indirectement la diminution de la libération de neurotransmetteurs (notamment celle du glutamate).</p> <p>Concerne : carbamazépine, valproate, lamotrigine, mais aussi des molécules dont l'efficacité est plus controversée, comme l'oxcarbazépine ou le topimarate.</p>	<p>Plusieurs possibilités:</p> <ul style="list-style-type: none"> • blocage électif des canaux calciques et donc de leur effet • blocage de la recapture du calcium au niveau synaptique • régulation des protéines de liaison du calcium. <p>Concerne: gabapentine, prégabaline, phénytoïne.</p>

Outre le blocage des flux ioniques à travers les canaux voltage-dépendants, d'autres mécanismes réduisent aussi l'excitabilité neuronale, comme l'inhibition de la fusion des vésicules présynaptiques contenant les neurotransmetteurs avec la membrane plasmique (spécifique du lévétiracétam :Keppra®) ou encore l'antagonisme des récepteurs NMDA et kaïnate au glutamate [75]

L'activation des voies GABAergiques peut se faire, soit, par augmentation de la quantité de GABA disponible (par inhibition de sa recapture ou par inhibition de sa dégradation). [75][76] 'il s'agit l à d'un des mécanismes d'action du valproate. [76]

Ou par l'action directe des molécules thérapeutiques sur les récepteurs GABAergiques. Le valproate pourrait suivre ce mécanisme d'action puisque l'une des causes du trouble bipolaire semble résider dans des défauts de neurotransmissions, il semblerait logique que les anticonvulsivants ayant un effet sur le glutamate ou sur le GABA puissent être des molécules efficaces.

B. Molécules dont l'efficacité est démontrée

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

Le valproate existe sous trois noms: D épakine ®, D épakote ® et D épamide ®. Ils sont tous trois très proches, la seule différence entre eux est la proportion de valproate et de sels de sodium qu'ils libèrent. [75] on parlera de « valproate » pour faire référence au divalproate (D épakote ®) et au valpromide (D épamide ®) : et la D épakine ®. [75]

La carbamazépine est, historiquement, le deuxième anticonvulsivant à avoir montré son efficacité dans le traitement des troubles bipolaires, notamment dans la phase maniaque.

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

Les différentes spécialités et formulations des trois anticonvulsivants principaux sont présentées ci-dessous (Tableau IV.4) :

Tableau IV.4 : Différentes spécialités pharmaceutiques anticonvulsivantes. ^{[74][75]}

Valproate et dérivés	Carbamazépine	Lamotrigine
<ul style="list-style-type: none"> • Valproate sodium (ou acide valproïque) : <ul style="list-style-type: none"> -forme simple : Dépakine® 200 mg -forme LP : Dépakine Chrono®500 mg Micropakine® • Divalproate de sodium <ul style="list-style-type: none"> -forme simple uniquement : Dépakote® 250 mg et Dépakote® 500 mg • Valpromide <ul style="list-style-type: none"> - forme simple : Dépamide® 300 mg 	<ul style="list-style-type: none"> -Forme simple : Tégréol® 200 mg -Forme LP : Tégréol® LP 200mg Tégréol® LP 400 mg 	<ul style="list-style-type: none"> -Forme simple uniquement Lamictal® 2 mg. Lamictal® 5mg (forme orodispersible, pédiatrique) Lamictal® 25 mg. Lamictal® 50 mg. Lamictal® 100 mg. Lamictal® 200 mg.
Divalproate et valpromide sont des prodrogues du valproate de sodium.	La forme simple nécessite deux prises par jour.	Posologie moyenne de maintenance entre 200 et 300 mg/jour. ^[74]

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

profil d'efficacité quasi « totipotent ».

B.1 Valproate

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

Comme nous le disions, les voies d'action potentielles du valproate sont multiples et impliquent différents éléments synaptiques : blocage des canaux sodium voltage-dépendants, stimulation des voies GABAergiques, et régulation de différentes voies de transduction du signal. [76]

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

Certains effets indésirables du valproate ne sont pas dose-dépendants, mais liés à la chronicité du traitement : ainsi, les atteintes hépatiques, pancréatiques [75][76] et la toxicité fœtale en cas de grossesse ne diminueront pas avec l'abaissement de

la posologie. [76] Il en va de même avec les complications métaboliques.

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

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

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

Enfin, une attention particulière devra être portée sur les interactions médicamenteuses impliquant le valproate : en effet, celui-ci est un inhibiteur enzymatique des cytochromes, le risque est donc d'avoir des concentrations augmentées en médicaments subissant ce métabolisme et d'arriver à un

surdosage. On peut notamment citer l'interaction du valproate avec les anti-vitamines K (AVK) ou avec la carbamazépine (qui, à l'inverse du valproate, est inductrice enzymatique).
[74][75][132]

B.2 Carbamazépine

La carbamazépine a démontré son efficacité, comme le valproate, dans le traitement curatif des états maniaques. Cet effet serait au mieux égal à celui du lithium dans cette indication [74] [75] [132], quant à son effet stabilisateur (autrement dit prophylactique des récurrences), il serait lui aussi dans le meilleur des cas égal à celui du lithium. [75] à ce moment, la carbamazépine semble plus indiquée car les patients présentent une meilleure réponse au traitement. [74]

La carbamazépine agirait sur les canaux sodiques voltage-dépendants, en les bloquant, lorsqu'ils sont en configuration ouverte, par fixation sur la sous-unité α . [76] Le profil de tolérance de la carbamazépine diffère de celui du valproate. Parmi les effets indésirables principaux, on retrouvera les mêmes troubles dits « du système nerveux central » (vertiges, diplopie, fatigue et sédation, etc). La prise de poids est par contre moins importante que lors du traitement par valproate. [74][75][76] Plus rarement, des effets indésirables hématologiques (effet suppressor de moelle osseuse), hépatiques, des hyponatrémies et des malformations fœtales (anomalies du tube neural, notamment) ont été décrits. [75][76]

De ce fait, comme pour les autres thymorégulateurs, la posologie d'entretien sera obtenue progressivement en modifiant le dosage tous les deux à cinq jours et en évaluant, dans le même temps, la tolérance au traitement. [74] Le but est, ici aussi, d'atteindre une fenêtre thérapeutique optimale, qui se situe pour la carbamazépine entre 5 et 12 $\mu\text{g/ml}$ (soit 17 à

50 µmol/L).^{[74][116]} La toxicité apparaît à partir de 15 µg/ml.^[116] Pour mieux contrôler le traitement lors de son initiation, on préférera utiliser la forme à libération simple en deux ou trois prises par jours, puis, une fois la concentration à l'équilibre atteinte, on pourra passer à la forme à libération prolongée.^[74] Dans le traitement curatif des phases maniaques, les doses efficaces se situeront entre 600 et 1200 mg/j (éventuellement, jusqu'à 1800 mg/j). En maintenance, les deux tiers de cette posologie suffiront (de 400 à 800 mg/j).^[74] La poursuite du traitement par Tégrétol® durant la grossesse nécessite des précautions d'emploi, à savoir se limiter aux doses les plus faibles possibles, en général moins de 1000 mg/j, et préférer l'utilisation de la forme LP.^[75] Ces précautions s'expliquent par l'éviction des pics plasmatiques trop importants et permet une stabilité des concentrations. À des doses supérieures à 1000 mg/j, la tératogénéicité de la carbamazépine devenait significativement supérieure

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

Pour terminer sur la carbamazépine, il sera important de garder à l'esprit son implication dans de nombreuses interactions médicamenteuses. Cette molécule a un effet inducteur enzymatique du CYP 3A4 (cytochrome P450)^{[75][76]} elle augmente le métabolisme des substances qui en sont le substrat et diminue donc leur concentration plasmatique. Il faudra alors surveiller les taux sériques de tous les médicaments co-administrés ayant un métabolisme passant par ces enzymes, par exemple les inhibiteurs calciques, les diurétiques, les AVK, certains neuroleptiques (dont l'olanzapine), les ISRS (notons d'ailleurs une interaction réciproque : la sertraline Zoloft® augmente les

concentrations en carbamazépine!)... Si, pour ces molécules, seule la précaution d'emploi par dosage sanguin et ajustement éventuel des posologies est importante, l'association aux pilules œstroprogestatives ou progestatives pures est, quant à elle, contre-indiquée.^[75]

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

B.3 Lamotrigine

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

Tout d'abord, la lamotrigine, à l'inverse des autres anticonvulsivants, présenterait plutôt un profil stimulant que

s éditatif ^[75], ce qui expliquerait son indication uniquement dans la prévention des récurrences dépressives chez les patients bipolaires de type I à évolution dépressive dominante. ^{[74][75][142]} et aussi efficace en thérapie curative des épisodes dépressifs bipolaires

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

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

Si l'instauration progressive du traitement thymorégulateur est la règle, le cas de la lamotrigine est très délicat. En effet, elle entraîne, entre autre effet indésirable, un risque important d'allergie qui se manifeste par des rashes cutanés, allant de l'éruption maculo- papuleuse aux syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson (nécrolyses épidermiques toxiques,

rarissimes mais mettant en jeu le pronostic vital).
[74][75][76][116][142] De ce fait, afin de minimiser les risques d'allergie, les posologies devront être augmentées de façon très parcimonieuse, par palier de 25 mg toutes les deux semaines (pour rappel, l'augmentation de dose de la carbamazépine se fait tous les deux à cinq jours) et jusqu' à atteindre une première concentration cible de 100 à 200 mg/j : la période de dosage dure donc au moins deux mois [74][75][76][142] Notons néanmoins qu'il n'y a pas de fenêtre thérapeutique déterminée pour la lamotrigine, les concentrations plasmatiques efficaces varient d'un individu à l'autre [116], ce qui explique aussi les grandes précautions à prendre, certains patients réagiront à des doses plus faibles que celles attendues.

Le risque d'effet indésirable cutané grave doit être mentionné sur l'ordonnance de lamotrigine, ainsi que la conduite à tenir.

Parmi les autres effets secondaires de la lamotrigine, on retrouve les insomnies, qui pourront être réduites en prenant le médicament le matin, l'irritabilité et l'excitation, des céphalées, et des effets communs avec les autres anticonvulsivants : tremblements, diplopie, vertiges. [75]

Une fois la posologie efficace atteinte, la lamotrigine présente une période de latence de trois mois à minima avant d'observer une efficacité [76] Il n'y a donc pas de changement radical de l'humeur chez le patient bipolaire traité par Lamictal ®, ce qui peut être très mal vécu par le patient. Contrairement au lithium, au valproate et à la carbamazépine, la lamotrigine peut être prescrite pendant la grossesse. En effet, à des doses inférieures à 300 mg/j, A l'inverse, on évitera de prescrire la lamotrigine pendant l'allaitement. [75]

Pour terminer, la lamotrigine présente déjà un profil de

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

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

En conclusion sur la lamotrigine, on peut dire qu'elle a largement supplanté les antidépresseurs en tant que traitement de première intention dans la dépression bipolaire.

Depuis les premières utilisations historiques des anticonvulsivants (valproate puis carbamazépine), qui ont

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

Le Tableau IV.5 récapitule l'efficacité thymorégulatrice des différents anticonvulsivants :

Tableau IV.5 : Actions cliniques des thymorégulateurs anticonvulsivants. [76]

Agent	Actions cliniques supposées				
	Épilepsie	Orientés manie		Orientés dépression	
		Traiter depuis le haut	Stabiliser depuis le haut	Traiter depuis le Bas	Stabiliser depuis le Bas
Valproate	+++++	+++++	++	+	+/-
Carbamazépine	+++++	+++++	++	+	+/-
Lamotrigine	+++++	+/-	+++++	+++	+++++
Oxcarbazépine, licarbazépine	+++++	++	+	+/-	+/-
Topimarate	+++++	+/-	+/-		

Gabapentine	++++	+/-	+/-		
Prégabaline	++++	+/-	+/-		
Lévétiracétam	++++	+/-	+/-		

C. faut-il choisir d'utiliser les anticonvulsivants ou le lithium ?

Passer à une autre substance, quand le lithium n'est pas efficace ou n'est pas toléré est une décision saine et cliniquement responsable. ^[131]; Tout d'abord, il faut garder à l'esprit le « spectre » d'activité des différents thymorégulateurs conventionnels (Tableau IV.6) :

Tableau IV.6 : Spectre d'activité des différents thymorégulateurs.

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

Au vu de ces profils d'activité, on peut se dire que le lithium

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

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

Une étude randomisée en double aveugle [127] [143] a comparé les efficacités à trois semaines du lithium, du valproate et d'un placebo dans la manie aiguë. A l'origine, cette étude souhaitait simplement étudier l'action du valproate en traitement curatif de la phase maniaque (les groupes placebo et lithium représentaient donc les groupes contrôles). La réponse au traitement était favorable si, sur une échelle de manie, au moins 50% des symptômes maniaques étaient améliorés. Différents résultats peuvent être tirés de cette étude : tout d'abord, la réponse au traitement était de 49%, 48% et 25% (respectivement pour le lithium, le valproate et le placebo) au bout des trois semaines d'étude (les efficacités du lithium et du valproate sont donc très proches). Ensuite, les patients présentant une manie typique avait une meilleure réponse au

traitement par lithium, alors que ceux avec caractéristiques mixtes étaient meilleurs r épondeurs avec le valproate. De plus, les sujets ayant pr ésent é plus de dix épisodes thymiques (quelle que soit la polarité) r épondaient assez mal au lithium.

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

Deuxi èmement, on retrouve un biais colossal lorsqu'on s'int éresse aux patients acceptant de changer de molécule thymor égulatrice parce que la première est inefficace ou mal tol ée. En effet, la seconde molécule sera difficilement « pire » que la première et on observera a priori une nette am élioration chez le sujet, sans pour autant que ce soit une preuve absolue de la sup ériorité prophylactique de la seconde molécule sur la première. Malheureusement, de nombreuses études se basent sur ce mod èle, et, en conséquence, l'accueil des conclusions doit être mod éré ^[131] Ainsi, par exemple, on a longtemps consid éré l'action prophylactique de la carbamaz épine comme certaine, mais les conclusions étaient tir ées d'études comparatives suivant ce schéma : dans ce contexte, l'efficacité préventive de la carbamaz épine mérite d'être nuanc ée.

Enfin, il existe un dernier biais dans les études comparatives : il s'agit de prendre en compte – ou non – le caractère typique ou atypique du trouble bipolaire. Cette différence semble

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

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

Le lithium semble être le seul thymorégulateur à présenter une efficacité dans la prévention du risque suicidaire. Concernant cet aspect thérapeutique pour les anticonvulsivants, les données sont plus controversées. Pour certains, ce groupe -et notamment le valproate-aurait tendance à induire un risque suicidaire plutôt qu'à le réduire.

En effet, une analyse rétrospective portant sur quelques 20 000

patients a conclu, comparativement au lithium, à une augmentation du risque suicidaire sous valproate (risque suicidaire multiplié par 2.7) et d'hospitalisation en prévention d'une tentative de suicide (risque multiplié par 1.8). Des résultats équivalents étaient retrouvés pour la carbamazépine. [128]

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

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

Tout d'abord, comme on l'a vu, le valproate et la carbamazépine disposent eux aussi d'une fenêtre thérapeutique étroite. [74][131] Les posologies progressives en initiation de traitement sont la règle afin d'atteindre les concentrations plasmatiques de façon contrôlée (Tableau IV.7) : les effets indésirables des anticonvulsivants sont généralement, comme pour le lithium, dose-dépendants. Le but de l'instauration du traitement est d'atteindre les concentrations sanguines minimales efficaces.

Tableau IV.7 : Surveillance des traitements thymorégulateurs.

[74][75][116]

	Valproate	Carbamazépine	Lamotrigine
Instauration (a minima)	<ul style="list-style-type: none"> • NFS-plaquettes • Bilan hépatique, taux de prothrombine • règles hygiéno-diététiques (prise de poids +++) <p>posologie progressive, max 500 mg/j au début, dosage sanguins réguliers (concentration d'équilibre atteinte en 3 ou 4 jours)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • NFS-plaquettes bilan hépatique, taux de prothrombine • ECG (structure tricyclique semblable aux imipraminiques ⇒ effets secondaires cardiaques) <p>posologie progressive, dosage des taux plasmatiques après une semaine, puis tous les mois, puis tous les 2 à 3 mois</p>	<p>Posologie TRES progressive : 25 mg/jour ⇒ 15 jours puis augmentation de 25 mg/j tous les 15 jours jusqu'à atteindre première posologie cible (autour de 100- 200 mg/j)</p>
Suivi durant le traitement	<ul style="list-style-type: none"> • NFS-plaquettes après 15 jours puis en fin de traitement • bilan hépatique, taux de prothrombine après 1 mois puis tous les 6 mois • concentrations plasmatiques en valproate (risque de surdosage et de toxicité) 	<ul style="list-style-type: none"> • NFS-plaquettes (effet suppressor de moelle osseuse) • concentrations plasmatiques en carbamazépine tous les mois pendant 6 mois, puis 2 fois par an (risque de surdosage et de toxicité) 	<ul style="list-style-type: none"> • Examen cutané attentif pendant les 8 premières semaines

Ce tableau récapitulatif, montre que l'argument de la faible maniabilité du lithium n'est pas tout à fait valable pour

expliquer sa faible utilisation.

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

I.2.3 Antipsychotiques

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

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

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

A.1 Antipsychotiques de première génération

Quelques antipsychotiques conventionnels : Chlorpromazine (Largactil®), Cyaméazine (Tercian®), Halopéridol (Haldol®), Loxapine (Loxapac®)... » [144]

Pour rappel, neuroleptique, antipsychotique de première génération, antipsychotique conventionnel, typique ou classique sont des termes synonymes. [144] Le point commun à tous les antipsychotiques conventionnels est leur capacité à antagoniser les récepteurs dopaminergiques D₂ (Figure IV.5).

[144][145]

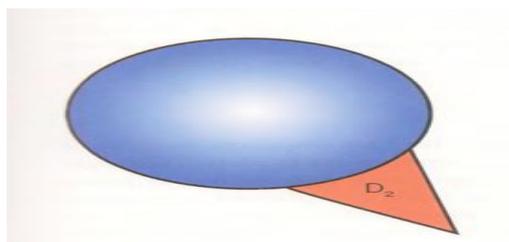


Figure IV.5 : Schématisation d'un antipsychotique conventionnel : l'antagonisme des récepteurs D₂. [144]

Par ailleurs, il est en général admis que les neuroleptiques bloquent le même nombre de récepteurs D₂ à travers tout le cerveau, au niveau du cortex préfrontal (voie mésocorticale) et au niveau de l'hypophyse (voie tubéro-infundibulaire). [144] [145] ; Ce manque de spécificité de localisation explique l'apparition de nombreux effets indésirables dopaminergiques :

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

Si ces effets indésirables semblent déjà conséquents, ils ne

sont malheureusement pas les seuls. En effet, les antipsychotiques conventionnels ont également des propriétés pharmacologiques inhibitrices sur d'autres neurotransmetteurs [43] [144] [145] :

- par antagonisme des récepteurs α_1 adrénergiques : effets cardiovasculaires (hypotension orthostatique, somnolence, hypothermie) ; par antagonisme des récepteurs cholinergiques muscariniques M_1 : hyposialie, troubles de la vision, constipation.
- par antagonisme des récepteurs histaminiques H_1 : prise de poids, somnolence.

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

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

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

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

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

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

- des propriétés antagonistes des récepteurs dopaminergiques D₂ et des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A} (Figure IV.6).
- des propriétés agonistes partiels impliquant les récepteurs D₂ à la dopamine, et les récepteurs 5-HT_{1A} à la sérotonine.

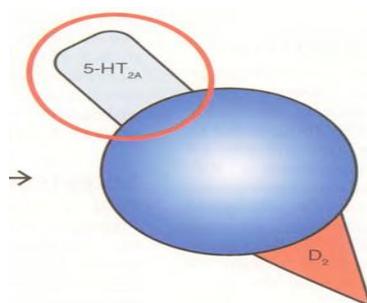


Figure IV.6 : Schématisation d'un antipsychotique atypique : l'antagonisme des récepteurs D et 5-HT. [144]

Rappelons qu'un agoniste partiel a la capacité intrinsèque d'induire, après fixation sur le récepteur, une cascade de signalisation intermédiaire entre un influx total (qui est provoqué par un agoniste plein, c'est le cas par exemple du neurotransmetteur, qui, lorsqu'il se fixe à son récepteur, entraîne une transduction maximale du signal) et l'absence d'influx (cas de l'antagoniste complet, par exemple d'un antipsychotique conventionnel, qui inhibe entièrement la

cascade de signalisation).

En résumé, le jeu de différents rétrocontrôles des voies sérotoninergiques et dopaminergiques les unes sur les autres, associé à l'effet agoniste partiel, explique que les AP2G présentent une efficacité comparable aux antipsychotiques conventionnels sur la symptomatologie psychotique, mais avec des effets indésirables moindres. ^[144]

Les antipsychotiques atypiques présentent tout une batterie d'effets indésirables, avec au premier rang le syndrome métabolique. ^{[114][147]} Pour rappel, celui-ci associe prise de poids, dyslipidémie et diabète de type 2. ^[147] Le syndrome métabolique est un effet de classe, cependant certaines molécules sont plus à risque de le provoquer que d'autres : par ordre décroissant de risque, on retrouve donc clozapine/olanzapine, puis quétiapine/rispéridone, et enfin aripiprazole qui est le mieux toléré ^[114]

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

Comme nous le disions précédemment, il est impossible de considérer que les antipsychotiques sont équivalents entre eux. ^[43] Il est donc possible de déterminer des profils de tolérance variables en fonction des molécules (Tableau IV.8)

Tableau IV.8 : Profils de tolérance des AP2G. ^[114]

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

(*)Présente le moins de nausées et vertiges ; le moins de besoin d'utilisation d'un anticholinergique (qui diminue les symptômes extrapyramidaux).

(**)Meilleure tolérance neurologique.

B. Antipsychotiques dans le trouble bipolaire

B.1 Antipsychotiques conventionnels dans les troubles bipolaires

Les neuroleptiques sont utilisés dans les troubles bipolaires depuis plusieurs décennies. ^{[114][132]} Leurs indications se limitent à la contention de la phase maniaque et au traitement adjuvant des molécules thymorégulatrices, notamment lorsque les thymorégulateurs conventionnels en monothérapie sont insuffisants ou inefficaces. ^{[114][132]} Lors des états paroxystiques, les neuroleptiques sont utiles pour induire une sédation rapide chez le patient et pour réduire la symptomatologie délirante. ^{[74][132]} Ces utilisations sont fréquentes et sont faites malgré le faible nombre de preuves d'efficacité et de résultats reproductibles disponibles : ainsi, on estime que 90% des sujets bipolaires ont un traitement antipsychotique à un moment de leur pathologie.

^{[113][114][122][132][146]}

Bien que leur utilisation doive se limiter à la phase aiguë, on retrouve très fréquemment les antipsychotiques conventionnels dans les traitements de maintien. Ainsi, les antipsychotiques classiques pourraient agir en prophylaxie des récurrences maniaques, mais cette action ne semble pas valable pour le versant dépressif.^[13] tous les effets indésirables qui se produisent à long terme (pour rappel, les dyskinésies tardives et les symptômes extrapyramidaux, les troubles sexuels, la sédation, la prise de poids). Ils semblent également augmenter parfois la fréquence d'apparition des cycles rapides. Les antipsychotiques classiques présentent une efficacité dans le traitement curatif de la manie. Ils permettent une contention rapide de l'état d'excitation du patient. A long terme, les effets indésirables se multiplient, il semble donc compliqué d'utiliser ces molécules, surtout lorsqu'on prend en compte la question de l'observance, déjà mauvaise dans la population bipolaire.^{[74][132]} L'arrêt du traitement par neuroleptique pour cause d'effets secondaires trop importants.^[132]

B.2 Antipsychotiques de seconde génération dans les troubles bipolaires

Il n'existe pas deux antipsychotiques atypiques ayant les mêmes affinités réceptologiques, ce qui explique probablement leurs activités cliniques distinctes.^[144] Le profil de tolérance mitigé des antipsychotiques conventionnels, notamment à long terme, a conduit les praticiens à se tourner préférentiellement vers les antipsychotiques de seconde génération, que ce soit en association entre eux, en traitement adjuvant d'un thymorégulateur conventionnel ou en monothérapie de première ou seconde ligne dans les stratégies thérapeutiques.^{[74][132][147]}

B.2.1 Etude et comparaison des principales molécules

Dans le traitement curatif de la manie aiguë, la Food and Drug Administration approuve l'utilisation de la rispéridone, de l'olanzapine, de l'aripiprazole, de la quétiapine et de la ziprasidone. ^{[147][150][151][152][153]} Il semblerait que l'action antimaniaque est équivalente pour tous les AP2G : le choix se fera donc sur le profil de tolérance et sur le prix de la molécule. ^[147]

Dans le traitement curatif de la dépression bipolaire, la FDA n'approuve que la quétiapine et l'olanzapine. ^[147]

Dans le traitement prophylactique des récurrences, l'agence américaine accepte l'utilisation de l'olanzapine et de l'aripiprazole. ^[147]

Notons par ailleurs que la clozapine (Leponex®), qui représente le chef de file des antipsychotiques de seconde génération, ne dispose pas de l'AMM dans l'indication des troubles bipolaires. ^{[74][132]} Elle a pourtant démontré des effets intéressants sur les patients bipolaires ou schizo-affectifs, ainsi que dans les évolutions à cycles rapides, et d'autre part la clozapine représente la molécule antipsychotique atypique ayant le plus d'effets indésirables (agranulocytose, notamment, mais aussi sédation, hypersialorrhée, prise de poids et troubles cardiovasculaires). ^{[74][132][144]}

a. Dans la phase maniaque

Étant donné leur profil d'action psycholeptique, il semble logique que les AP2G aient été très largement étudiés dans la manie afin d'en diminuer la symptomatologie. ^[114] Les études se basent généralement sur l'utilisation d'échelles de manie permettant d'évaluer la réduction des critères cliniques ^[114] : par exemple, pour la rispéridone, on retrouve une diminution des symptômes de 50% sur l'échelle YMRS (Young Mania Rating Scale). ^[147]

Les études comparant les antipsychotiques atypiques au lithium, aux anticonvulsivants ou à l'halopéridol – qui, rappelons-le, présente un très bon profil d'efficacité mais une mauvaise tolérance – arrivent à la conclusion que les AP2G sont plus efficaces que les anticonvulsivants dans la manie aiguë (probablement en lien avec leur court délai d'action et leurs effets sédatifs) et trouvent donc une application dans cette indication. ^[114] De plus, à court terme, ils présentent une balance bénéfice-risque positive, ce qui en fait des traitements adaptés dans cette phase. ^[114]

L'olanzapine dispose d'une AMM dans le traitement de la manie aiguë ^{[91] [153]}, à posologie de 5 à 20 mg/jour. ^[74] Une étude a démontré qu'à ces posologies, son efficacité était supérieure à celle du lithium à quatre semaines de traitement, mais ces résultats sont à nuancer : en effet, les patients traités par olanzapine présentaient beaucoup plus d'effets indésirables que les patients lithiotraités. ^[147] La manie aiguë serait d'autant mieux traitée que l'olanzapine est associée à un thymorégulateur conventionnel ou à un autre antipsychotique atypique. Elle permettrait ainsi la contention des épisodes résistants au lithium ou au valproate. ^{[74][147]}

La rispéridone est également indiquée dans les états maniaques modérés à sévères ^{[74] [91] [152]}, à une posologie de 5

à 6 mg/jour. ^{[74][147]} En effet, les études montrent qu'elle est au moins aussi efficace que l'halopéridol ou le lithium, , De plus, si, en tant qu'AP2G, la rispéridone conduit à peu de symptômes extrapyramidaux, elle présente un risque d'hyperprolactinémie important, même à faible posologie. ^[144]

La quétiapine semble ne pas présenter de supériorité d'efficacité en comparaison aux autres antipsychotiques dans le traitement curatif des épisodes maniaques, néanmoins, n'étant pas moins efficace, elle dispose d'une AMM dans cette indication. ^{[144][151]}

L'aripiprazole a obtenu son AMM dans le traitement curatif de la manie aiguë et des épisodes mixtes. En effet, les conclusions retirées de ces études étaient que l'antipsychotique présentait une efficacité dans les états maniaques, mais également dans les états mixtes et les cycles rapides. Cette efficacité associée son profil de tolérance positif, explique la validation de l'aripiprazole dans cette indication. ^{[74][114][147]} Il peut être associé au lithium ou au valproate chez les patients répondeurs médiocres à ces thymorégulateurs lors des phases aiguës d'excitation. ^{[74][114]}

b. Dans la phase dépressive

Le traitement de la phase dépressive par les AP2G n'est pas univoque et prêche à caution, tant parce que les molécules semblent présenter des profils d'efficacité très différents que par le fait que les études initialement effectuées utilisaient des méthodologies critiquables sur des populations bipolaires déprimées ou non. ^[114]

Les études portaient essentiellement sur l'olanzapine, la rispéridone et la quétiapine. Si cette dernière ne se démarque pas dans le traitement des épisodes maniaques aigus, c'est ici

qu'elle présente une différence majeure puisqu'elle dispose de l'AMM dans le traitement des épisodes dépressifs bipolaires. [114][144][151] En effet, l'action de la quétiapine sur les symptômes dépressifs a conduit à des études plus strictes qui ont permis de démontrer qu'à des doses entre 300 et 600 mg/jour (chez des sujets bipolaires I et bipolaires II), son efficacité était significativement supérieure à celle de la paroxétine (Déroxat®) [114][144][151] Par ailleurs, le taux de virage maniaque, qui est l'un des débats qui animent l'utilisation des antidépresseurs dans la bipolarité, est plus faible avec la quétiapine (3.1%) qu'avec la paroxétine (10.7%). [114] L'olanzapine, associée à un antidépresseur ISRS, et plus précisément la fluoxétine (Prozac®), trouve son indication dans le traitement curatif de la dépression bipolaire sous le nom de Symbyax®.

L'aripiprazole et la rispéridone n'ont a priori pas d'efficacité dans le traitement curatif de la dépression bipolaire, les résultats des études sont controversés et l'efficacité n'est pas démontrée. [114]. Au contraire, il induisait une importante fréquence d'effets indésirables à type d'insomnie, de nausées et d'akathisie. [147] La rispéridone, selon certaines études, présenterait une action antidépressive intrinsèque.

Pour avoir une idée de la difficulté à traiter la dépression bipolaire, il faut garder à l'esprit qu'il existe dix molécules pour la manie aiguë (en comptant les thymorégulateurs conventionnels), et seulement deux pour l'épisode dépressif majeur bipolaire : la quétiapine, et l'association olanzapine – fluoxétine. [114]

c. Dans le traitement de maintenance

Dans la prévention des récurrences, différentes études à haut niveau de preuve ont montré la supériorité de l'olanzapine, le valproate et le lithium. [74][147][153] Plus précisément, son action

est significativement supérieure à celle du lithium dans les récurrences maniaques et mixtes. Par contre, cette différence n'est pas valable pour les récurrences dépressives. Elle serait également plus efficace que la rispéridone dans cette indication. [74][114]

L'association de l'olanzapine à un thymorégulateur conventionnel (lithium ou valproate) serait ici aussi nettement plus efficace dans la prévention des rechutes maniaques ou mixtes que lors de la monothérapie. La bithérapie trouve son application en cas de réponse partielle aux normothymiques classiques. [74][114]

La rispéridone a une efficacité dans la prophylaxie des rechutes maniaques et dépressives, que ce soit en monothérapie ou comme traitement adjuvant d'une autre molécule (en général thymorégulateur conventionnel). [74][114]

L'aripiprazole, dans la prophylaxie des rechutes maniaques, a montré sa supériorité chez des patients bipolaires de type I stabilisés et présentant une symptomatologie à prédominance maniaque. [74][114][147] L'intérêt de l'aripiprazole en prophylaxie n'est par contre pas vrai dans le cas des récurrences dépressives. [114]

B.3 Efficacité des antipsychotiques de seconde génération

Les antipsychotiques de première et seconde générations forment une classe pharmacologique aux profils réceptologiques très variés, expliquant l'hétérogénéité d'actions et d'effets indésirables pour chaque molécule. [144]

Les sites d'action et les récepteurs impliqués dans les mécanismes de chaque molécule antipsychotique sont relativement bien connus, mais, malgré cela, l'effet macroscopique (c'est-à-dire les symptômes que l'on observe)

qui y correspond reste hypothétique (Figure IV.7). [76][144] Ceci s'explique en partie par la connaissance très partielle des circuits impliqués dans le trouble bipolaire. Plutôt qu'un dysfonctionnement simpliste associant hypoactivité cérébrale dans la dépression bipolaire et hyperactivité dans la manie, il s'agit en fait de neurotransmissions chaotiques, les différents faisceaux neuronaux ne s'accordant pas. [76]

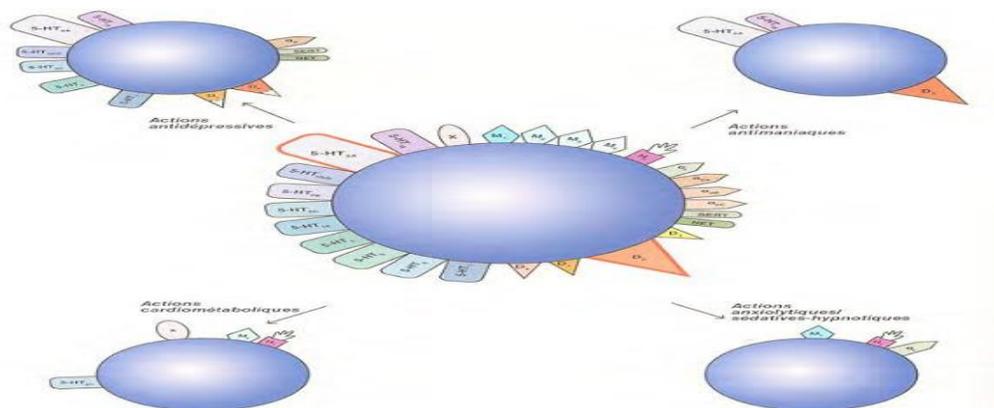


Figure IV.7 : Récepteurs impliqués dans les actions des antipsychotiques de seconde génération. [144]

Outre les antagonismes sérotoninergique et dopaminergique, les AP2G influent sur de nombreux autres systèmes de récepteurs. Certaines de ces propriétés pharmacologiques contribuent à l'effet thérapeutique des antipsychotiques atypiques (antimaniaque, antidépresseur, et anxiolytique), d'autres au contraire entraîneront des effets indésirables (sédation, effet cardiométabolique).

Les propriétés antagonistes D₂ et agonistes partiels des antipsychotiques atypiques expliqueraient l'action réductrice sur les caractéristiques psychotiques dans les états maniaques. [120][144]

Dans la manie sans caractéristiques psychotiques, ^{1A}les chercheurs pensent que ce sont les antagonismes D et 5-HT, associés à la propriété d'agoniste partiel 5-HT, qui sont impliqués. [76][144] Néanmoins, dans le cas de l'aripiprazole qui

possède une efficacité démontrée dans la manie aiguë non-psychotique, les propriétés agonistes partiels 5-HT sont plus puissantes que celles sur les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT₂, et on retrouve des propriétés agonistes partiels D₁, laissant place à l'hypothèse que l'effet antimaniaque est en fait en lien avec les mécanismes agonistes partiels 5-HT et D₁. [76][144]

Une autre possibilité est que l'antagonisme 5-HT conduise à une diminution de la transmission glutamatergique, qui, en fonction du faisceau neuronal sur lequel il agit, réduirait les symptômes maniaques ou dépressifs. [76] Cette hypothèse est étayée par le fait que plusieurs anticonvulsivants thymorégulateurs présentent ce processus inhibiteur glutamatergique. [76] On peut imaginer que les bénéfices de la bithérapie par AP2G et thymorégulateur conventionnel sont liés à la synergie d'action sur les faisceaux glutamatergiques. [76]

L'une des théories est que l'action des antipsychotiques de seconde génération dans la dépression bipolaire n'est pas liée à leurs propriétés antagonistes dopaminergiques D₂ ou sérotoninergiques 5-HT_{2A}. [76][144] En effet, les molécules ne présentant que ces profils réceptologiques ne sont pas de bons antidépresseurs. [144]

L'hypothèse principale se base sur une analogie avec les mécanismes d'actions des antidépresseurs dans la dépression unipolaire [76] : dans celle-ci, les médicaments antidépresseurs augmentent les transmissions monoaminergiques (sérotonine, dopamine et noradrénaline). [76][144] Parmi les antipsychotiques atypiques, certains présenteraient des profils d'efficacité similaires aux antidépresseurs, ce qui expliquerait leur effet bénéfique dans la dépression bipolaire. [144] Les mécanismes en jeu pourraient être les suivants :

- Agonisme et antagonisme sérotoninergiques : agonisme partiel 5-HT_{1A}, antagonisme 5-HT_{1B/D}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₇. Pour rappel, nous avons dit que l'antagonisme 5-HT_{2A} n'était probablement pas impliqué [144]
- Inhibition de la recapture de la sérotonine et/ou de la noradrénaline. Ce mécanisme d'action n'est valable que pour la quétiapine, qui est la seule molécule à présenter ces propriétés-ci de façon supérieure à ses propriétés d'antagoniste dopaminergique. [144]
- Antagonisme α_2 – adrénergique (comme pour la mirtazapine (Norset ®) qui est un antidépresseur reconnu) : ce mécanisme concerne notamment la quétiapine et la clozapine (qui présentent toutes deux une affinité supérieure pour les récepteurs α_2 que pour les récepteurs D₂) la rispéridone et l'aripiprazole. [144]

B.4 Conclusion sur la place des antipsychotiques dans la prise en charge des troubles bipolaires

En conclusion sur ces antipsychotiques de première et seconde générations, les études cliniques montrent leur efficacité dans les différentes phases des troubles bipolaires. Leur intérêt dans la stratégie thérapeutique n'est donc pas uniquement lié à la promotion dont ils font l'objet.

Les antipsychotiques classiques ont longtemps été utilisés mais leurs nombreux effets indésirables ont conduit à une diminution de leurs prescriptions dans les troubles bipolaires. Les antipsychotiques de seconde génération prennent de l'ampleur dans les recommandations internationales au point de

faire désormais partie des premières lignes stratégiques. ^{[114][132]} La plupart d'entre eux dispose d'une AMM dans la manie aiguë (outre la clozapine), et seule la quétiapine est indiquée dans la dépression bipolaire. ^[76] A long terme, l'apparition de nombreux effets indésirables doit conduire à un suivi régulier, mais les AP2G ne sont pas déconseillés pour autant, malgré le manque d'essais dans ce domaine. ^[114]

L'efficacité des antipsychotiques est variée et différente de celle du lithium ou des anticonvulsivants, expliquant que, de plus en plus fréquemment, l'association de molécules thymorégulatrices – dont l'une est un APA – représente la stratégie adoptée. ^[76]

I.3 Recommandations internationales sur les stratégies médicamenteuses : des évolutions rapides et constantes

Nous l'avons vu au début de cette partie, les recommandations professionnelles ont pour but d'allier connaissances scientifiques médicales de pointe et pratique clinique.

Dans les faits, ces recommandations se retrouvent souvent assez loin de la réalité quotidienne, les critères d'inclusion dans les études étant plus sélectifs que ceux qui représentent la population de patients bipolaires : la diversité de tableaux cliniques, les comorbidités, la sévérité du trouble sont autant de critères qui ne sont pas pris en compte. Par ailleurs, rares sont les patients pour lesquels la monothérapie suffit à contrôler la maladie. ^[115] Ceci étant dit, ces guidelines ont le mérite de « standardiser » la prise en charge médicamenteuse du trouble bipolaire et d'apporter aux cliniciens des éléments récents pour orienter leurs choix thérapeutiques. ^[115]

La recherche dans le domaine de la bipolarité, malgré toutes les interrogations et les zones d'ombre qu'elle suscite, avance

à grands pas et les stratégies médicamenteuses qui y sont corrélées évoluent rapidement,

I.3.1 Recommandations professionnelles les plus récentes : des consensus et des divergences

Il faut garder à l'esprit que, schématiquement, le trouble bipolaire est une succession de phases, chacune répondant à des objectifs thérapeutiques différents ^[115] :

- on définit arbitrairement la phase aiguë comme une période de 6 à 12 semaines si le traitement est efficace. Le but de la prise en charge est le retour à une humeur « normale ».
- dans les six mois suivants l'épisode aigu, on parle de traitement de consolidation.
- Une fois passée cette période, on parle de traitement de maintenance.

Ensuite, de nombreux paramètres doivent guider et interpeller le clinicien dans son choix de molécule : outre la distinction trouble bipolaire de type I et trouble bipolaire de type II, il sera important d'analyser les caractéristiques de l'épisode en cours (par exemple les symptômes psychotiques ou mixtes), mais également d'envisager la pathologie dans sa globalité : s'agit-il d'un épisode inaugural ? Quelle est la polarité prédominante dans l'évolution de la maladie sur la vie entière du sujet ? Retrouve-t-on des cycles rapides ? Y a-t-il un traitement prophylactique déjà mis en place et si oui, quelle est la molécule utilisée ? ^{[124][125]}

A. Dans les phases maniaques, hypomaniaques ou mixtes

Dans 90% des cas, un épisode maniaque inaugural conduira à un trouble bipolaire de type I. Partant de ce constat, on considère que l'instauration d'emblée d'un traitement thymorégulateur est la règle. ^{[113][122][155]} L'objectif de la prise en charge médicamenteuse est ici une efficacité rapide afin de diminuer la symptomatologie. ^[113]

Le consensus se porte en première ligne sur le lithium, le valproate, et les AP2G (sauf la clozapine) ^{[113] [118] [120]}, et conseille l'arrêt du traitement par antidépresseur. ^[113] La monothérapie en première intention est la recommandation de tous les groupes de travail ^[118], cependant les études les plus récentes portant sur les associations de molécules (lithium – AP2G ou valproate – AP2G) montrent que ces dernières sont plus efficaces que les traitements avec une seule substance. ^{[76][113][118][120]} Cette supériorité d'efficacité est contrebalancée par des effets indésirables plus importants, la majorité des guidelines conseille donc de garder ces associations en cas de critère de sévérité (symptômes psychotiques ou mixtes). ^[113] Les recommandations diffèrent donc entre les groupes de travail en fonction de leur positionnement : privilégier l'efficacité ou privilégier la sécurité ^[113]

B. Dans la dépression bipolaire

Comme pour la manie mixte, la prise en charge médicamenteuse de l'épisode dépressif majeur bipolaire n'est pas consensuelle. Déjà la place du lithium est controversée : nous l'avons évoqué dans la partie à son sujet, en fonction des études positives et/ou négatives prises en compte dans l'élaboration des recommandations internationales, son intérêt

passé de molécule de première ligne à un rôle de dernier recours. ^{[118][120][126]} L'une des limites au consensus réside également dans le fait que le diagnostic de dépression bipolaire n'est lui-même pas parfaitement déterminé (les critères de différenciation entre dépression unipolaire et dépression bipolaire ne sont pas univoques), il est donc compliqué de créer des groupes de patients homogènes pour les études. ^[126]

C. Dans le traitement prophylactique des récurrences

Le pronostic de la maladie se trouve moins dans le traitement des phases aiguës que dans la gestion des périodes d'équilibre et la prophylaxie de nouveaux épisodes. ^[115]

Le trouble bipolaire est une pathologie cyclique, et l'on a tendance à considérer qu'entre les épisodes, la rémission est totale (on parle couramment d'intervalle libre). Ceci, comme nous l'avons présenté dans la partie sur la symptomatologie de la maladie, ne représente pas la réalité : le traitement des phases paroxystiques n'est pas suffisant dans la pathologie bipolaire et l'enjeu se trouve dans la prise en charge au long cours pour améliorer le pronostic de la maladie. ^[115] La décision de la mise en place d'un traitement prophylactique s'oriente en fonction des « caractéristiques » du sujet, notamment si l'épisode aigu est intense ou s'il existe des antécédents personnels ou familiaux de troubles de l'humeur ou de risque suicidaire. ^[132]

Par traitement de maintenance ou traitement préventif, on entend de façon intriquée « prévention des rechutes », c'est-à-dire prévention de la réapparition des symptômes au cours d'un épisode thymique non terminé, et « prévention des récurrences », c'est-à-dire un traitement instauré à distance de l'épisode aigu et ayant pour but d'éviter un nouvel accès

paroxystique. ^[122] En effet, en pratique, les recommandations professionnelles ne font pas la différence entre les deux types de traitements. ^[122]

En prophylaxie des récurrences thymiques, il est très difficile d'obtenir un consensus.

I.3.2 En pratique : bien loin des recommandations théoriques

A. La polythérapie : « l'obligation »

En pratique, la monothérapie dans le trouble bipolaire est le plus souvent inappropriée ou insuffisante. ^[124] La combinaison de thymorégulateurs est la norme dans le traitement du trouble bipolaire. ^[76] En pratique, la première chose à faire est de discuter avec le patient des modalités du traitement, dans l'idée que plus il sera informé, plus l'alliance thérapeutique sera bonne. ^[119] Il faudra tout d'abord évoquer la durée du traitement, qui devra être poursuivi au moins deux ans, le temps d'observer les bénéfices -ou non- de la prise en charge médicamenteuse et de conclure à son efficacité. ^{[119][129]} Une fois passé ce délai, si le nombre de phases thymiques aiguës n'a pas changé, ou si l'on retrouve trop d'effets indésirables, le praticien et son patient pourront envisager de changer de molécule. Par ailleurs, si les recommandations internationales ne s'accordent pas sur la durée du traitement, en pratique, on considère qu'on peut maintenir la pharmacothérapie le plus longtemps possible. ^[119]

Ensuite, même si la monothérapie est la stratégie à adopter en première intention dans les recommandations internationales, dans la pratique quotidienne, celle-ci est assez rare, et il est difficile de maintenir un patient avec une seule molécule. ^{[76][113][132][146]}

La monothérapie trouve néanmoins son intérêt dans certains

cas : déjà dans les cas d'hypomanie, elle peut suffire à réduire considérablement la symptomatologie. Ensuite, pour tous les patients sans antécédents consultant pour un épisode dépressif (pour rappel, peu de patients consultent pour la phase maniaque puisque l'humeur est exaltée), se tourner vers un thymorégulateur (conventionnel ou antipsychotique de seconde génération) sera toujours moins délicate que de prescrire un antidépresseur. La détermination des critères d'unipolarité ou de bipolarité permettra ensuite d'orienter le traitement. [76]

Malheureusement la majorité des patients bipolaires sont « compliqués » (cycles rapides, comorbidités, résistances au traitement, symptômes résiduels, etc) et ne sont pas suffisamment maintenus par la monothérapie : la majorité des patients bénéficie donc d'un traitement associant différentes molécules. [76] Les études confirmant l'efficacité des associations médicamenteuses sont de plus en plus nombreuses : elles concernent essentiellement les associations thymorégulateur conventionnel (lithium ou valproate) avec antipsychotique atypique. [74] [76] [113] [114] [120] [122] [147] [158] Les autres associations, comme celles de la lamotrigine avec la carbamazépine ou la quétiapine, sont empiriques et manquent encore de preuves pour être validées. [76] L'efficacité est supérieure par rapport à la monothérapie que ce soit dans le traitement des phases maniaques [147] [158], ou dans la prévention des récurrences maniaques et dépressives. [74][114]

La synergie d'action des molécules de classes pharmacologiques différentes sur l'hyperactivité glutamatergique peut expliquer l'efficacité supérieure des associations médicamenteuses comparées à la monothérapie. [76]

En pratique, les niveaux de preuves conduisant à « graduer » les stratégies selon différentes lignes thérapeutiques (première,

deuxième intention) passent, en quelque sorte, au second plan. Ainsi, le choix de la monothérapie ou de l'association médicamenteuse se fait plus sur le profil pathologique propre à chaque patient et sur sa réponse au traitement, que sur les guidelines, qui restent des approches généralistes. Bien évidemment, les interactions médicamenteuses possibles entre les différentes molécules (que nous avons brièvement vues dans les parties pharmacologiques), que ce soit en terme de métabolisme croisé ou d'addition d'effets indésirables, ne devront pas être négligées et devront guider le praticien dans son choix thérapeutique. [76]

B. Antidépresseurs : des consensus et des controverses

Les antidépresseurs sont au centre d'un débat quant à leur utilisation dans le trouble bipolaire. [74][90][121] A l'inverse de leur utilisation dans la dépression unipolaire, où les données sont nombreuses, on dispose de peu d'informations dans la dépression bipolaire, ils représentent la première classe de psychotropes prescrits chez les sujets bipolaires, puisqu'on estime qu'environ la moitié de ces patients bénéficie d'un traitement par antidépresseur. [90] Néanmoins, depuis plusieurs années, leur taux de prescription diminue [126] car on pense que cette classe thérapeutique, utilisée en monothérapie dans la bipolarité, est inefficace, ou est cause d'apparition de virage maniaque (observé dans environ un tiers des cas [74]), de cycles rapides, de mixité voire même d'augmentation du risque de suicide. [76][90][91]

Les mêmes précautions doivent être prises pour l'apparition de cycles rapides ou de suicidalité et son lien avec le traitement antidépresseur. [90] En effet, on sait que les cycles rapides sont, dans l'évolution de leur maladie, majoritairement dépressifs : l'adjonction d'un antidépresseur est donc plus fréquente, mais un patient bipolaire dépressif est aussi plus à risque de

développer des cycles rapides... cette évolution est donc potentiellement liée aux antidépresseurs mais correspond aussi à l'évolution spontanée de la maladie. Le même raisonnement peut être suivi pour le risque suicidaire, qui augmente simultanément la probabilité d'avoir un antidépresseur et celle d'un passage à l'acte suicidaire. [90] En fait, les antidépresseurs font apparaître des symptômes mixtes (dysphorie, irritabilité, agitation), et ce sont ceux-ci qui augmentent le risque de tentative de suicide. [90]

En conclusion, les études ne s'accordent ni sur l'efficacité ni sur les effets négatifs des antidépresseurs dans le traitement des troubles bipolaires. La prudence est donc de mise et l'on part du postulat qu'un antidépresseur, chez un patient à l'humeur instable, aggraverait cette instabilité [90]

Au-delà de ce principe de précaution, l'usage des antidépresseurs doit se faire au cas par cas pour chaque patient, en intégrant l'expérience clinique aux dernières données scientifiques disponibles. [76] Dans tous les cas, la monothérapie antidépressive ne semble pas indiquée, et la couverture thymorégulatrice pour limiter le risque de virage maniaque fait consensus. [74][76][90][91][114][118][147][159]

C. Vers une prise en charge individualisée

Finalement, ce sont l'efficacité et le profil de tolérance qui permettront de guider les prescriptions [113]

Nous avons vu tout au long de ce travail que c'est l'hétérogénéité qui est le maître mot dans le trouble bipolaire : hétérogénéité des tableaux cliniques, hétérogénéité des molécules et des profils de tolérance, hétérogénéité des recommandations internationales. Celles-ci, rappelons-le, se basent essentiellement sur le trouble bipolaire de type I typique

et non-complicé de comorbidités ou de critères de sévérité [160] L'enjeu pour la médecine de demain est d'arriver à une prise en charge la plus personnalisée possible [122] [160], en se basant sur le profil pathologique du patient (symptomatologie, évolution de la maladie, comorbidités somatiques et psychiatriques, biomarqueurs, rôle de l'environnement...) et sur son profil de tolérance aux traitements. [125] [160] [161] La mauvaise observance pourra faire s'orienter le médecin vers des molécules à libération prolongée. [125] Les recommandations professionnelles ne sont donc que partiellement utiles, puisqu'elles ne peuvent pas tenir compte de l'individualité : elles doivent être complétées par l'expérience clinique du praticien. [122][160]

La prise en compte des profils d'effets indésirables des molécules semble primordiale quand on sait que la majorité des patients bipolaires en a déjà souffert au cours d'un traitement. Ainsi, la balance bénéfice-risque du médicament devra être mise en regard du profil de tolérance du sujet bipolaire (sédation, prise de poids...) pour permettre au praticien de choisir le traitement pharmacologique qui lui semble le plus adapté. [125] Par ailleurs, les patients sont demandeurs d'explications plus poussées sur les effets indésirables liés à leurs traitements, et souhaitent bénéficier d'une pharmacothérapie tenant compte de ces problèmes. [161], des représentations schématiques du rapport bénéfice-risque des différentes molécules disponibles sur le marché

La personnalisation de la prise en charge, en plus du traitement médicamenteux individualisé selon les profils cliniques et de tolérance, a pour but de faire adhérer le patient à des démarches préventives visant à améliorer sa qualité de vie, mais également à améliorer le pronostic de la maladie. [160]

Chapitre V
prise en charge psycho-
éducative des troubles
bipolaires

I. PSYCHOEDUCATION

La psychoéducation peut se définir comme l'éducation ou la formation théorique et pratique axée sur les connaissances et la compréhension du trouble et de ses différents traitements. Cette approche a pour principale finalité de favoriser une réinsertion optimale du sujet. ^[162]

L'enjeu, dans le traitement des troubles bipolaires, est double : d'abord, prendre en charge l'épisode aigu, et, une fois l'humeur stabilisé, maintenir cette normothymie le plus longtemps possible. ^[163] Les symptômes résiduels sont sources d'handicap social et de fluctuations de l'humeur, il est donc primordial de s'atteler à les prévenir ou les résoudre. ^[163] La prise en charge médicamenteuse ne représente qu'une partie des soins nécessaires. En effet, malgré ces traitements, on sait qu'à deux ans, 60% des patients font une récurrence, et que ce taux monte à 75% à cinq ans. ^{[162][164][165]} De plus, même si les thymorégulateurs permettent la diminution du nombre de récurrences, beaucoup de patients (environ un tiers) conservent des symptômes résiduels durant les phases euthymiques. ^{[162] [165]} Des approches complémentaires, qui ne peuvent en aucun cas se substituer à la pharmacologie, doivent être ajoutées pour maintenir l'euthymie durant les phases intercritiques. ^{[163][166]} Elles permettront de renforcer l'alliance thérapeutique entre le praticien et son patient, mais aussi d'appréhender les facteurs de rechute (comorbidité anxieuse, addiction, symptômes résiduels), et enfin d'améliorer la compréhension du trouble par le patient bipolaire. Le but final est d'arriver à l'autonomie du sujet, tant en terme de surveillance des facteurs de risque que de prise du traitement. ^{[163][165]}

Nous avons évoqué le déterminisme génétique, psychologique et environnemental dans les troubles bipolaires. Chez des sujets ayant déjà un terrain génétique et psychologique à risque, les événements de vie stressants (deuil, surmenage, perturbation des

rythmes sociaux et du nycthémère), associés éventuellement à des traumatismes dans l'enfance (carence affective, divorce, agressions sexuelles) peuvent devenir des événements déclencheurs d'un épisode inaugural, ou d'une rechute ou récurrence si le trouble est déjà déclaré.^{[162][167]} En terme biologique, nous avons précédemment montré qu'il existait un dérèglement des rythmes circadiens internes chez les sujets bipolaires (cycles veille-sommeil, sécrétion de mélatonine et de cortisol notamment), y compris durant les phases intercritiques.^[163] Cette désynchronisation est favorisée par différents facteurs externes, notamment la luminosité (lumière-obscurité)^{[135] [163] [165]} et les repères temporels : repas, temps de travail, activités.^[163]

Ces différents facteurs ne sont pas « traités » par les thymorégulateurs : des mesures supplémentaires sont donc nécessaires pour agir en amont et prévenir l'apparition de nouveaux épisodes.^{[155][162]} Qui plus est, la prise en charge globale doit permettre d'améliorer l'observance, qui, rappelons-le, est relativement mauvaise dans la population bipolaire (manque d'insight : seuls 56% des patients en phase d'euthymie se sentent bipolaires^{[161] [168]}) et n'aide pas à diminuer les variations de l'humeur.^[162] De fait, la psychothérapie et le suivi du patient représentent une part aussi importante dans la prise en charge du trouble bipolaire que le traitement pharmacologique. Ces mesures se développent à plus ou moins long terme dans la prise en charge du patient et les possibilités sont nombreuses : psychoéducation, thérapie cognitivo-comportementale (TCC), thérapie interpersonnelle et d'aménagement des rythmes sociaux (TIPARS), thérapies fondées sur la pleine conscience, interventions familiales (pour accompagner les familles et les aider face à la gestion d'un proche malade)... Toutes sont désormais standardisées et ont obtenu des résultats favorables concernant leur efficacité : réduction du nombre de rechutes et de

récidives, réduction de la durée d'hospitalisation, mais aussi amélioration de l'alliance thérapeutique, de l'observance, de la qualité de vie et de l'équilibre familial. Elles se retrouvent ainsi, avec les molécules actives, dans les premières lignes de traitement selon les recommandations internationales. [162][163][165][166] Elles sont centrées sur les mêmes objectifs : l'observance, qui passe par une meilleure acceptation du trouble, le respect du nycthémère, et la psychoéducation pour favoriser une réinsertion optimale du sujet. [155][162] Elles permettent également au patient et au thérapeute de mettre en exergue les prodromes annonçant une récurrence et de trouver des stratégies afin de les contrôler. [162]

L'éducation thérapeutique a pour but de rendre le patient autonome vis à vis de son traitement. Ceci passe par des activités centrées autour de l'information, l'apprentissage des différents aspects de la maladie et des médicaments prescrits (posologie, indication, effets indésirables), les comportements à adopter – rythmes circadiens réguliers – ou à proscrire (tabagisme, abus de substances...), etc. Le sujet malade et ses proches sont concernés, l'objectif étant également de favoriser l'observance et de créer l'environnement le plus sain possible. [155][162] En 2009, la loi HPST (Hôpital, Patients, Santé Territoires) a permis d'inclure l'éducation thérapeutique au Code de Santé Publique et de favoriser l'implication des professionnels de santé dans ces démarches. [162]; La psychoéducation englobe l'éducation thérapeutique et dépasse son champ d'action : en plus de s'intéresser à la gestion de la vie avec la maladie, elle vise à réduire les causes de la maladie, ses facteurs déclenchants extérieurs, et, par voie de fait, les conséquences néfastes qui en découlent. [155][162][163] Le repérage des prodromes, que ce soit en terme de durée ou d'aspect (insomnie, pleurs...), par le thérapeute, le patient et son entourage a une importance majeure dans le

processus. Le praticien a la charge de rapprocher les séances de suivi dans les situations de changements thymiques afin de limiter le risque de basculement vers un épisode aigu. ^[115] Les familles peuvent être incluses dans les séances, favorisant l'alliance thérapeutique et la transition vers un environnement familial le plus sain possible. ^{[163][165][166]} ; Les TCC permettent de développer avec le patient et son entourage des stratégies de résolution des problèmes quotidiens, de gestion du stress (relaxation) ou encore d'améliorer les compétences de communication. ^{[155][163][166]} La TIPARS, fondée sur l'hypothèse qu'un rythme de vie irrégulier favorise l'instabilité thymique (et ce d'autant plus qu'il se surajoute aux troubles circadiens endogènes déjà présents), vise à recadrer l'organisation du quotidien et le nycthémère afin de limiter au maximum les modifications temporelles susceptibles d'être déléés sur l'évolution de la maladie. ^{[155][160][162][163]} ; Des exemples de recommandations pour l'accompagnement optimal du patient – qui passe par des entretiens réguliers entre thérapeute et patient, voire également avec la famille – sont présentés dans le Tableau V.1 :

Tableau V.1 : Exemples de recommandations de la HAS sur la psychothérapie ^{[91] [119] [155] [169]}

Evénements de vie	Effets sur la maladie	Recommandations de prise en charge
Abus de substance (alcool, cannabis autres substances psychoactives)	<ul style="list-style-type: none"> • Dégrade le pronostic. • interagit négativement avec les traitements pharmacologiques. • Diminue la compliance. 	<ul style="list-style-type: none"> • informer le patient. • favoriser l'arrêt de consommation de ces substances et accompagner le patient dans cette démarche.
Effets indésirables du traitement pharmacologique	<ul style="list-style-type: none"> • raison majeure de non compliance 	<ul style="list-style-type: none"> • informer le patient sur l'apparition probable d'effets indésirables (les plus fréquents). • prise en charge de ces effets (par exemple en cas de prise pondérale : régime hygiéno-diététique et activité physique adaptée ^[119]). • Si prise en charge impossible : Switch pharmacologique
Rythmes circadiens	<ul style="list-style-type: none"> • Influence sur les variations thymiques, avec possible décompensation vers un épisode aigu. 	<ul style="list-style-type: none"> • Informer le patient sur le besoin de respecter les rythmes circadiens. • Rappeler que par «rythmes biologiques» on entend aussi un travail trop intensif, trop longtemps ; les voyages de nuit ou les changements de fuseau horaire. • Reprendre l'histoire de la maladie pour évaluer les rythmes de vie (activités sociales et sommeil) et mettre en exergue ceux ayant un impact pertinent sur l'évolution de la maladie ^[169]

Environnement social	désocialisation, exclusion, stigmatisation : facteurs de stress potentiellement déclenchants.	<p>Mobilisation des ressources disponibles pour éviter ces facteurs de risque : logement, revenus, activités quotidiennes, mesures de protection.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etre vigilant concernant la sphère sexuelle (troubles de la libido, contraception, prévention des IST), fournir les informations nécessaires au patient.
----------------------	---	--

Un autre intérêt de la psychothérapie est qu'elle inclut l'entourage du patient dans le processus de soins. ^{[163][164][165][166][167]} Une de ces mesures se nomme FFT : Family Focused Therapy, et se concentre sur la thérapie familiale et de couple. ^{[163][167]} Le rôle de la famille -ou des proches- peut être schématiquement abordé sous deux angles différents ^[167] :

- Du point de vue du traitement du malade, l'apprentissage par l'entourage des concepts principaux concernant la pathologie est nécessaire. En effet, les émotions sont souvent négatives et les critiques nombreuses à l'encontre du patient, dont le comportement est perçu comme « volontaire » et non comme un symptôme de la maladie. Apprendre à faire la distinction entre comportement pathologique et attitude propre à la personne est fondamental pour diminuer le stress familial, facteur potentiel de rechute. ^{[163][164]}
- Du point de vue de la prise en charge de l'entourage, le trouble bipolaire est un poids pour les proches des patients. ^{[165][167]} Ainsi, rappelons qu'environ 50% des patients bipolaires sont inactifs (pourtant, 60% d'entre eux sont jugés aptes à travailler) Ceci explique en partie que plus de la moitié des patients rapporte des difficultés

financières importantes. Rappelons également qu'on observe 50% de divorces dans cette population. ^[165] Ce fardeau s'alourdit généralement avec l'évolution de la maladie, et reste compliqué à gérer même en période intercritique du fait de la présence de symptômes résiduels. ^[164]

^[165] ^[170] Enfin, nous avons évoqué l'impact de la luminosité sur les rythmes circadiens et, par cascade, sur les variations thymiques. La chronothérapie rassemble des techniques physiques aux résultats encourageants, mais nécessite elle aussi des études plus larges afin de conclure à l'efficacité et la sécurité ^[170] La synchronisation de l'horloge biologique interne peut être faite par une administration contrôlée de la lumière : lumineothérapie ou luxthérapie matinale pour les patients en phase dépressive, au contraire, darktherapy ou thérapie par l'obscurité en cas d'état maniaque. La privation totale ou partielle de sommeil est aussi une approche physique en cours d'étude. ^[169]^[170] ; Le traitement médicamenteux représente un versant fondamental de la prise en charge du patient bipolaire. Il permet de gérer les phases aiguës de la maladie afin de revenir à un état thymique normal, et diminue le risque de récurrences à long terme. Cependant, le trouble bipolaire est une pathologie multifactorielle, sensible notamment à des facteurs extérieurs, que la pharmacologie ne peut pas contrôler. La mise en place de stratégies non-médicamenteuses, centrées sur le suivi du patient et de son entourage et sur son apprentissage de techniques préventives est tout aussi importante que l'arsenal pharmacothérapeutique. Si certaines méthodes ont fait leurs preuves (psychoéducation, ECT), d'autres sont plus innovantes et méritent d'être explorées plus avant.

II. ROLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRE

Le pharmacien peut s'inscrire dans la prise en charge du trouble bipolaire à différents niveaux. Bien sûr, en premier lieu, le pharmacien est le « gardien des poisons », son rôle est donc de connaître les différentes modalités d'utilisation des thymorégulateurs, avec leurs risques, leurs effets indésirables principaux, et leurs interactions médicamenteuses. Il se doit de rappeler au patient qu'un suivi régulier est nécessaire, de poser des questions sur le déroulement du traitement, sans interroger « directement » mais en orientant la conversation sur la tolérance à la thérapie. Par connaître les effets indésirables, on entend par exemple savoir qu'il y a un risque de prise pondérale entre 4 et 10kg sous lithiothérapie, et qu'un suivi hygiéno-diététique doit être mis en place dès le début du traitement. ^[119] Informé de la toxicité des molécules, le pharmacien peut être amené, avec l'historique du patient, à s'interroger sur l'évolution des posologies. ^[128] On peut aussi imaginer le pharmacien comme une sentinelle concernant l'observance : un patient régulier de l'officine, à qui on délivre un traitement pour un mois mais qui ne revient pas dans les bons délais, ne prend peut-être pas son traitement correctement, expliquant qu'il lui reste des médicaments. Le pharmacien, dans ce contexte précis, pourrait par exemple être en interaction directe avec le médecin afin de l'informer de ces possibles écarts thérapeutiques. Une sensibilisation des professionnels d'officine concernant les génériques et les règles de substitution semble également importante. En effet, bien que la quantité de principe actif soit identique entre princeps et génériques, les excipients sont généralement différents, provoquant de légères modifications pharmacocinétiques. Les variations sont encore plus importantes lorsque la transition se fait d'un générique à un autre. ^[75] De fait, dans le traitement de l'épilepsie, le principe de précaution prévaut et l'on conseille de ne pas substituer, ou, lors d'une primo-

prescription et délivrance du générique, de ne pas changer de laboratoire génériqueur. Des études seront nécessaires pour savoir si ce principe doit également être appliqué au trouble bipolaire. Ensuite, le pharmacien peut participer à l'éducation thérapeutique du patient. Les officinaux peuvent intervenir dans l'éducation thérapeutique du patient. Si ceci est particulièrement vrai dans le cadre de pathologies somatiques telles que le diabète, pourquoi ne pas imaginer une place pour le pharmacien dans la prise en charge de certaines affections psychiatriques.

Enfin, si le pharmacien dispose des connaissances scientifiques nécessaires pour appréhender correctement le traitement pharmacologique du patient bipolaire, il représente également un interlocuteur accessible pour l'entourage du patient. Ces personnes se retrouvent parfois démunies devant la pathologie et ne savent pas trop vers quelle aide se tourner, l'officinal doit donc être à l'écoute et être capable d'orienter vers les structures qui lui semblent adaptées (par exemple, associations de malades).

Le pharmacien, en tant qu'acteur de santé en dernière position dans la chaîne de prise en charge du patient, a potentiellement un rôle à jouer. Sans se substituer au thérapeute, il peut être un intervenant avisé dans un cadre purement pharmacologique, capable de détecter une éventuelle intolérance ou d'éventuels problèmes d'observance ; mais il représente aussi un interlocuteur pour les proches et la famille du malade, qu'il peut être amené à conseiller et orienter vers des réseaux de santé qui sauront mettre en place les stratégies thérapeutiques - pharmacologiques et psychologiques - nécessaires. Des connaissances générales sur la maladie bipolaire, mais également sur d'autres pathologies psychiatriques présentant les mêmes approches (schizophrénie notamment), associées à des compétences pédagogiques et psychologiques, semblent primordiales pour s'intégrer au réseau de soins autour du patient et sa famille. Enfin, la vision idéale serait un fonctionnement en équipe pluridisciplinaire,

regroupant spécialistes somatiques et psychiatriques (rappelons les comorbidités nombreuses, diabétiques, cardiaques, thyroïdiennes, mais également anxieuses, borderline...), médecin traitant, et pharmacien. Des réseaux de soins tendent vers cette approche multiple et sont voués à se développer dans les années à venir, afin d'encadrer les patients de la meilleure manière possible.

*Conclusion
générale*

Ce travail a pour but de faire un état des lieux synthétique des connaissances dans le champ des troubles bipolaires. Bien que cette entité nosographique ne soit définie que depuis quelques décennies, les nombreuses recherches ont permis de faire avancer la compréhension du trouble, que ce soit en terme de diagnostic, de physiopathologie, d'étiologies, de dépistage et de traitements. Néanmoins, un grand nombre d'interrogations demeure, et certaines approches innovantes ont besoin d'études complémentaires pour être consolidées, atteindre un niveau de preuve suffisant et pouvoir être utilisés en pratique.

Le diagnostic des troubles bipolaires est particulièrement difficile. Au-delà du trouble bipolaire de type I, typique et reconnaissable grâce à sa symptomatologie maniaque franche, c'est un réel spectre bipolaire qui s'offre aux cliniciens, qui doivent faire face à une grande hétérogénéité clinique compliquant la détermination exacte du trouble. Ce diagnostic est aussi complexe du fait des limites floues avec les autres entités nosographiques : schizophrénie et trouble unipolaire (dépression récurrente) principalement, mais aussi personnalités pathologiques ou TDAH. Le tempérament du sujet vient également se surajouter dans les paramètres à prendre en compte. De plus, il est rare d'être confronté à un trouble bipolaire seul, celui-ci s'accompagnant fréquemment de comorbidités psychiatriques -mais également somatiques -diverses.

La détermination de critères de différenciation plus pointus, notamment dans le cadre de la distinction unipolaire – bipolaire, est un enjeu des années futures. En effet, nous avons évoqué le retard diagnostique lié à une mauvaise évaluation clinique, avec pour conséquence un pronostic moins bon à long terme (augmentation du risque de récurrences, de cycles rapides, etc). Par ailleurs, qui dit erreur de diagnostic dit aussi traitement inadapté, avec aussi, un retentissement négatif sur l'évolution de la maladie, notamment en lien avec la prescription d'antidépresseurs sans couverture thymorégulatrice. Les classifications internationales des prochaines années devront s'adapter aux nouvelles connaissances : elles seront a priori de moins en moins catégorielles, et de plus en plus dimensionnelles, bien que les deux approches se complètent, afin de

coller à la réalité clinique quotidienne. ^[8] Cependant, on peut imaginer d'aborder le problème de ces chevauchements symptomatologiques sous un autre angle : pour des troubles où l'arsenal thérapeutique est encore restreint (personnalités pathologiques, par exemple), on peut tenter d'utiliser des molécules ayant fait leurs preuves dans la bipolarité

Les troubles bipolaires représentent un ensemble de pathologies au déterminisme multifactoriel : génétique, biologique, psychologique, environnemental. Tous ces paramètres sont intimement intriqués et provoquent des « rétrocontrôles » les uns sur les autres. La gestion des facteurs de risque environnementaux peut permettre de contrôler le pronostic de la maladie, néanmoins aucun d'eux n'est spécifique de la bipolarité et, s'ils peuvent être détonateur d'un trouble bipolaire, ils ne sont en aucun cas systématiques et ne permettent pas de prédire l'apparition de cette pathologie. La composante génétique est démontrée grâce aux études de jumeaux notamment, et on sait qu'il existe également une prédisposition chez les apparentés de premier degré de sujets bipolaires.

La détermination d'éléments de dépistage valides (sensibles et spécifiques) est un enjeu majeur car ceux-ci permettront de poser le diagnostic plus rapidement, avec certitude, et ainsi d'instaurer le traitement adéquat le plus tôt possible. En attendant, étant donné le diagnostic différentiel ne se fait que sur la clinique, créer des structures de soins adaptées, pouvant accueillir les individus qui en ressentent le besoin et regroupant des professionnels formés semble l'alternative la plus encourageante pour accéder à un dépistage rapide. Ces structures s'intègrent aussi dans le suivi des patients à long terme.

Les traitements à disposition dans la prise en charge des troubles bipolaires connaissent eux aussi un essor considérable. Alors que le lithium est reconnu comme étant meilleur thymorégulateur, grâce à ses propriétés curatives et préventives maniaques, dépressives et suicidaires, d'autres molécules ont vu le jour dans le champ des stratégies thérapeutiques de première ligne.

Le lithium, considéré peu maniable, du fait de sa fenêtre thérapeutique étroite -source d'effets indésirables et de toxicité- et des bilans cliniques et paracliniques nécessaires à son utilisation, a

peu à peu é d é r ô n é au profit de ces nouvelles mol é cules. ^[128]

Les anticonvulsivants ont rapidement é t é utilis é s dans le traitement des troubles bipolaires, et disposent d é sormais de niveaux de preuves assez convaincants pour é tre utilis é s de fa ç on s é curis é e. Les neuroleptiques, puis les antipsychotiques de seconde g é n é ration, sont apparus plus r é cemment dans les premi è res lignes de traitement. Ces deux classes pharmacologiques, bien qu'ayant un spectre d'activit é moins large que le lithium, pr é sentent l'int é r ê t de pouvoir cibler certains tableaux cliniques (par exemple, int é r ê t de la qu é tiapine dans la d é pression bipolaire). De plus, leur d é lai d'action est moins long que celui du lithium, permettant ainsi le contr ô le rapide de l' é tat thymique du patient, point cl é dans la prise en charge de l' é tat maniaque. Cependant, penser que leur utilisation est moins dangereuse que celle du lithium est une erreur : ces m é dicaments pr é sentent de nombreux effets ind é sirable s qu'il est important de rep é rer afin de permettre la meilleure observance possible. Des suivis biologiques sont é galement n é cessaires, l'argument de la maniabilit é du lithium n'est donc pas enti è rement valable pour expliquer son abandon.

De m ê me, alors que les antid é presseurs semblent d é d é r é s chez les sujets bipolaires, ils repr é sentent la premi è re classe de psychotropes prescrits dans cette population. L'association fluox é tine-olanzapine a fait ses preuves, mais il faudrait dans l'id é al d é velopper des é tudes concernant les autres antid é presseurs afin de conna î tre leur profil d'efficacit é

Au-del à des thymor é gulateurs conventionnels et des antipsychotiques, certaines approches pharmacologiques sont en cours d' é tude et pr é sentent un potentiel int é ressant. Les nouvelles connaissances sur le lien entre immunit é , inflammation et bipolarit é ont ouvert une porte sur de possibles traitements compl é mentaires. ^[119] Les recherches sont toutes à l' é tat pr é liminaires et n é cessitent d' é tre approfondies afin de d é montrer l'efficacit é de ces mol é cules, mais les r é sultats sont prometteurs.

Les coxibs, anti-inflammatoires inhibiteurs des COX-2, semblent avoir des effets antid é presseurs (rof é coxib), am é liorer la cognition (c é lé coxib), et diminuer les taux de certaines mol é cules pro-

inflammatoires (interleukines IL-1, TNF, prostaglandines PGE-2...).^[139] L'aspirine, associée au lithium, améliorerait l'évolution de la pathologie.^{[119][139]} L'adjonction de potassium à la lithiothérapie permettrait d'augmenter son efficacité^[129]

L'inositol est également une molécule d'origine naturelle, dont l'adjonction aux thymorégulateurs dans la dépression bipolaire résistante semble présenter une efficacité. Rappelons que l'IP3 est impliqué dans les cascades de signalisation neuronales potentiellement en jeu dans la bipolarité.^[76] Les folates (notamment sous forme de L-méthylfolate) ont aussi donné des résultats encourageants, probablement grâce à la stimulation des neurotransmissions dans la dépression bipolaire. Ils pourraient aussi prévenir la carence engendrée par certains anticonvulsivants (valproate, carbamazépine et lamotrigine en particulier) chez les sujets bipolaires.^[76] Enfin, l'ajout d'hormone thyroïdienne T3 (tri-iodotyronine) au traitement antidépresseur pourrait avoir un intérêt dans la prise en charge des dépressions résistantes (cette adjonction est conseillée par l'APA), avec des résultats cependant controversés. Les études chez l'animal montrent que l'ajout de T3 augmente les taux de sérotonine et que, à l'inverse, une hypothyroïdie conduit à une diminution de la synthèse du neurotransmetteur. Ce dernier point est également vrai chez l'Homme.^{[76][172]}

Enfin, les connaissances en réceptologie étant en développement, de nouvelles voies cérébrales restent encore à explorer et de nouvelles molécules à découvrir. Ainsi, la kétamine ou la dextrométorphan inhiberaient l'action du glutamate et pourraient présenter un intérêt dans la bipolarité.^[76] Une fois de plus, les résultats des études ne sont que des ébauches et d'autres recherches devront être menées avant de conclure à une efficacité et un profil de tolérance corrects. Face à l'hétérogénéité des tableaux cliniques et à celle de tous les traitements disponibles (démontrés ou potentiels), De nombreuses spécialités médicales -oncologie, diabétologie, psychiatrie, etc- s'orientent désormais vers une prise en charge individualisée, tenant compte des paramètres personnels du patient d'une part, mais aussi des balances bénéfices-risques propres à chaque molécules. Un jour, l'évolution des connaissances en génétique donnera peut-être accès à une caractérisation plus pointue du trouble et permettra d'adapter le

Conclusion Générale

traitement de façon encore plus spécifique. ^[171]

En psychiatrie, le choix de l'approche psychothérapeutique est aussi un élément à prendre en compte, bien que les efficacités de chacune d'elles aient fait leurs preuves. La prise en charge des troubles bipolaires ne s'arrête pas au traitement pharmacologique. Les dimensions environnementales et biologiques (troubles du rythme circadien) doivent être prises en charge. Les prodromes, spécifiques à chaque patient, doivent être déterminés conjointement avec le thérapeute, éventuellement l'entourage, et permettre une réaction rapide pour éviter l'évolution vers un épisode paroxystique. L'éducation thérapeutique et le suivi psychoéducatif permettent aussi d'apprendre au patient à bien vivre avec son traitement et à être observant, un des moyens les plus efficaces pour prévenir l'évolution négative du trouble. La psychoéducation est aussi un moyen d'accompagner les familles, pour qui la pathologie de leur proche est fréquemment vécue comme un fardeau et est source de conflits.

*Lexiques et notions
importantes à la
compréhension*

Affects ^[39] ^[173]:

Ensemble de comportements observables qui expriment un état émotionnel subjectivement éprouvé (émotion). Des exemples courants d'affects sont la tristesse, l'élévation et la colère. Contrairement à l'humeur qui se rapporte à un « Climat » émotionnel global et durable, l'affect se rapporte à des modifications et à des fluctuations de l'état émotionnel (le « temps » qu'il fait). Ce que l'on considère comme la gamme normale de l'expression des affects varie considérablement à la fois selon les différentes cultures et au sein d'une même culture. Les perturbations des affects incluent :

- l'affect émoussé : réduction significative de l'intensité de l'expression affective.
- l'affect abrasé : absence complète ou presque complète d'expression affective.
- l'affect inapproprié : discordance entre l'expression affective et le contenu du discours ou de la pensée.
- l'affect labile : variabilité anormale des affects avec modifications répétées, rapides et précipitées de l'expression affective.
- l'affect restreint : réduction légère du registre affectif dans son étendue et son intensité

Les affects sont la manifestation extérieure de l'humeur ou des émotions ressenties intérieurement.

Agrégation ^[67] ^[69]:

Le risque relatif d'être atteint par une pathologie est plus important si l'un des membres de la famille est atteint par rapport à la population générale.

Ainsi, le risque de schizophrénie est 8 à 12 fois plus élevé chez les apparentés de premier degré d'un patient schizophrène (par rapport à la population générale). Dans

le cas des troubles bipolaires de type I, l'agrégation est aussi importante, puisque le risque est 4 à 24 fois plus élevé chez les apparentés de premier degré d'un patient bipolaire I. Cette agrégation est également vraie pour la dépression et les autres troubles bipolaires, mais en proportion moins importante.

Anamnèse ^[174]:

(Du grec ana- : derechef ; mnasthai : se souvenir). Renseignements que fournit le malade lui-même ou son entourage sur le début de sa maladie, jusqu'au moment où il se trouve soumis à l'observation du médecin.

Anxiété ^[173] :

Anticipation craintive d'un danger ou d'un malheur à venir accompagnée d'un sentiment de dysphorie ou de symptômes somatiques de tension. L'anxiété peut être centrée sur un danger anticipé intérieur ou extérieur.

Caractère ^[43] ^[174]:

(Du grec kharactêr : "gravure, empreinte") résultat des apprentissages et de l'histoire relationnelle du sujet. Il est l'émanation de la personnalité

Structure fondamentale sur laquelle viennent se disposer les influences et s'enregistrer les événements... le caractère étant le centre de la personnalité

Caractéristiques atypiques ^[43] :

- notion de dépression atypique (au sens français) : chez l'adolescent ou le jeune adulte, les symptômes dépressifs révèlent parfois un début de psychose schizophrénique. Les auteurs français parlent alors de « dépression atypique », l'adjectif « atypique » venant qualifier des symptômes inhabituels dans la dépression tels que détachement, indifférence, flou ou bizarrerie des propos, présence d'interrogations anxieuses sur

l'intégrité corporelle. Toutes les dépressions atypiques ne débouchent pas inéluctablement vers une évolution schizophrénique mais incitent à une surveillance attentive et prolongée.

- Dépression atypique (au sens anglo-saxon) : les auteurs anglo-saxons qualifient d'atypique des états dépressifs avec réactivité émotionnelle accrue, sentiment permanent et douloureux de rejet de la part d'autrui, hypersomnie (au lieu de l'insomnie) et hyperphagie (au lieu de l'anorexie) parfois avec prise de poids. Cette forme de dépression répondrait mieux à certains antidépresseurs (IMAO et ISRS notamment).

Caractéristiques psychotiques congruentes à l'humeur ^[4]:

Idées délirantes ou hallucinations dont le contenu est entièrement congruent aux thèmes principaux d'une humeur dépressive ou maniaque. Si l'humeur est dépressive, le contenu des idées délirantes ou des hallucinations implique des thèmes d'inadéquation personnelle, de culpabilité, de maladie, de mort, de nihilisme ou de punition méritée. Le contenu du délire peut comprendre des thèmes de persécution si ceux-ci sont fondés sur l'idée d'une péjoration de soi telle une punition méritée. Si l'humeur est maniaque, le contenu des idées délirantes ou des hallucinations implique des thèmes de surestimation de soi, de puissance, de savoir, d'identité ou de relations particulières avec Dieu ou un personnage illustre. Le contenu du délire peut comprendre des thèmes de persécution si ceux-ci sont fondés sur des concepts de surestimation de soi ou de punition méritée.

Caractéristiques psychotiques non congruentes à l'humeur ^[4] :

Idées délirantes ou hallucinations dont le contenu n'est pas congruent aux thèmes principaux d'une humeur dépressive

ou maniaque. Dans le cas d'une dépression, les idées délirantes ou les hallucinations n'impliquent pas des thèmes d'inadéquation personnelle, de culpabilité, de maladie, de mort, de nihilisme ou de punition méritée. Dans le cas d'une manie, les idées délirantes ou les hallucinations n'impliquent pas des thèmes de surestimation de soi, de puissance, de savoir, d'identité ou de relation particulière avec Dieu ou un personnage illustre.

Exemples de caractéristiques psychotiques non congruentes à l'humeur : idées délirantes de persécution (en l'absence de pénétration de soi ou d'idées de grandeur), pensée imposée, divulgation de la pensée, idées délirantes d'être contrôlé dont le contenu n'a pas de relation apparente avec l'un quelconque des thèmes mentionnés ci-dessus.

Catalepsie ^[174]:

s.f (du grec katalambanein : suspendre). Perte momentanée de la contractilité volontaire des muscles de la vie animale avec hypertonie s'opposant à tout essai de mobilisation et aptitude des membres et du tronc à conserver les attitudes qu'on leur donne. La catalepsie s'observe dans la schizophrénie, l'hystérie, le sommeil hypnotique, au cours des différentes psychoses et aussi dans les syndromes parkinsoniens et post-encéphaliques. Les anciens auteurs parlent aussi de « flexibilité cireuse » (flexibilitas cerea) : impression de cire molle donnée par les segments de membres de certains malades quand on les mobilise et aptitude particulière que possèdent ces malades à conserver l'attitude qu'on leur donne.

Cataplexie ^[174] :

s.f (du grec kata- : sur ; plèsein : frapper). Affection caractérisée par la perte soudaine plus ou moins complète du tonus, sous l'influence d'une émotion. Tantôt généralisée, tantôt ne portant que sur les membres supérieurs ou les membres inférieurs, la cataplexie est de courte durée, sans abolition de la conscience ; elle coïncide presque toujours avec la narcolepsie dont elle serait une complication pour certains auteurs.

Catatonie ^[43] ^[174] :

s.f (kata- : sur ; tonos : tension). (Kahlbaum, 1866) Attitude psychomotrice constituée essentiellement par de l'inertie et du négativisme vis-à-vis du milieu extérieur et, accessoirement, par des actes paradoxaux, des attitudes, des gestes, des paroles bizarres et stéréotypés. Elle est généralement rattachée à la schizophrénie ; pour certains auteurs, la catatonie est un syndrome qui peut relever de causes variées, infectieuses, toxiques ou mentales. Le syndrome catatonique complet associe :

- le négativisme : résistance voire opposition active (par exemple : refus de la main tendue).
- la catalepsie ou « flexibilité cireuse ».
- les hyperkinésies : impulsions verbales et/ou gestuelles et décharges motrices clastiques.

Chronotype ^[175] :

Le chronotype est l'ensemble des caractéristiques somnologiques d'un individu. Ces caractéristiques sont génétiquement déterminées dès la naissance et conditionnent l'efficacité du sommeil. Le chronotype constitue le « réglage de base » de la balance qui contrôle l'horloge interne des horaires du sommeil et de l'éveil.

Coq-à-l'âne ^[40] : Passage brutal d'un sujet à un autre sans lien apparent.

Coûts directs et coûts indirects ^[53] :

- Coûts directs : frais engagés pour les soins ambulatoires, les hospitalisations et les traitements psychotropes avec leur surveillance (notamment biologique).
- Coûts indirects : ils incluent le degré de handicap (et les indemnités éventuelles), l'impact du trouble sur la productivité professionnelle, le coût lié à la protection sociale et les conséquences judiciaires éventuelles.

Cyclothymie ^[40] :

Le trouble cyclothymique est caractérisé par de nombreuses périodes d'hypomanie ne répondant pas aux critères d'un épisode maniaque et de nombreuses périodes dépressives ne remplissant pas les critères d'un EDM pendant une période d'au moins deux ans.

Démence précoce (dementia praecox) ^{[7][9]} :

Aussi appelé démence juvénile. E. Kraepelin va isoler, au sein des psychoses dites « fonctionnelles », deux entités : la maladie maniaco-dépressive et la démence précoce (future schizophrénie), qui regroupe catatonie, hébétéphrénie et délire paranoïde. La « démence précoce » de Kraepelin subira de nombreuses modifications au cours des éditions successives de son ouvrage.

Dysphorie ^{[173][174]} :

Du grec dus- : difficile, anormal ; phoros de *pherein* : porter voir Humeur : instabilité de l'humeur à tonalité désagréable, telle que tristesse, anxiété ou irritabilité (réactions coléreuses) et avec malaises.

Dythymie ^[40] :

Le trouble dysthymique est caractérisé par une humeur dépressive présente la majeure partie du temps pendant au moins deux ans, associée à des symptômes dépressifs qui ne remplissent pas les critères d'un épisode dépressif majeur.

Élation ^[176] :

Du latin *elatus* : élevé, relevé, participe passé passif de *effere* : porter hors de, soulever ; Le terme élation est relativement peu utilisé en Français, bien d'avantage en Anglais, où l'on trouve aussi le verbe "*to elate*", rendre très (incroyablement) heureux et fier, "*elating*", "*elation*". Ce mot désigne une euphorie pathologique, parfois accompagnée d'un plaisir intense, ou un état psychologique de fierté et d'optimisme exacerbés, totalement à l'inverse de ce qui qualifie généralement un état dépressif. Ce changement de l'humeur, hors des "normes" de l'individu, s'accompagne aussi d'un changement des activités physiques, d'une logorrhée, d'une hyperactivité. Il n'est pas rare que le sujet ait, en même temps, des poussées de mégalomanie.

Endophénotypes ^[177] ^[178] :

On appelle endophénotypes des indices révélateurs d'une vulnérabilité. La notion d'endophénotype correspond à une définition stricte : un indice précoce, stable et objectivable, « non évident à l'œil nu », qui implique une variation quantifiable. Par cette définition au sens strict, on comprend ainsi qu'un endophénotype renvoie préférentiellement à une donnée biologique, paraclinique. Un tel marqueur est plus spécifique que des manifestations cliniques jugées trop variables (entre différents patients, mais aussi de façon temporelle), il permettrait de mieux comprendre de potentiels

d'éterminants génétiques. Un endophénotype doit présenter plusieurs caractéristiques, à savoir des critères :

- de sensibilité
- de spécificité.
- de stabilité (indépendance vis-à-vis du stade évolutif et des manifestations cliniques).
- de mesures (acceptabilité des explorations, reproductibilité et fiabilité).
- familiaux (héritabilité et co-ségrégation familiale).

Études de liaison et d'association génétiques ^[179] :

Étude de liaison génétique :

Identification de marqueurs génétiques liés génétiquement à une mutation augmentant le risque d'apparition d'une maladie (avec une pénétrance élevée).

Étude d'association génétique :

- identification d'allèles de variants associés à un phénotype (risque accru de développer une maladie en présence de ce variant, avec une pénétrance pouvant être faible).
- le lien de cause à effet entre cet allèle et le risque accru n'est pas connu à l'issue de ces études.

Euthymie ou Normothymie ^[173] ^[174] :

Du grec eu- : bien ; thumos : âme comportement extérieur joyeux, humeur gaie. Voir à Humeur : humeur « normale » qui implique l'absence d'euphorie ou de dépression.

Hédonisme ^[174] : du grec èdonè: plaisir. Recherche du plaisir.

Humeur ^[1] ^[173] :

L'humeur se définit classiquement comme la tonalité affective de base qui témoigne de notre degré d'engagement vital au sein de l'environnement. C'est l'émotion globale et durable qui colorie la perception du monde. Des exemples courants d'humeur sont la dépression, l'élation, la colère et l'anxiété. Contrairement à l'affect qui se réfère à des fluctuations de "l'atmosphère" émotionnelle, l'humeur se réfère à un "climat" émotionnel plus global et plus stable. Les différents types d'humeur sont les suivants:

- Euthymie (humeur "normale" qui implique l'absence d'euphorie ou de dépression).
- humeur dysphorique (humeur à tonalité désagréable, telle que tristesse, anxiété ou irritabilité)
- humeur élevée (euphorique, sentiment exagéré de bien-être ou d'élation. Une personne euphorique peut décrire son état en disant qu'elle est "'au sommet", "au maximum", que c'est "l'extase", "le septième ciel", ou "le paradis").
- humeur expansive (manque de retenue dans l'expression des sentiments, souvent accompagné d'une surestimation de sa propre importance).
- humeur irritable (facilement contrarié et mis en colère).

Incidence : (épidémiologie) voir Taux d'incidence.

Insight ^[180] :

Terme anglais qui existe dans plusieurs langues mais pas dans la langue française et les autres langues latines. Il est traduit en français de façon approximative tantôt par « conscience du trouble », tantôt par « introspection », « déni », « anosognosie ».

L'insight clinique peut être défini comme l'insight relatif à la conscience de la maladie et son implication en termes d'une prise en charge thérapeutique.

Logorrhée ^[174] :

Du grec logos : science, discours, raison ; rhein : couler. Maladie mentale qui se caractérise par un besoin irréprensible de parler en un flot continu et souvent incohérent de mots. On parle aussi de "diarrhée verbale" ou d'"incontinence verbale".

Mégalomanie ^[174] :

Du grec megalê : grand ; du latin mania : folie, habitude bizarre). D'être de grandeurs.

Mélancolie ^[38] ^[43] :

L'accès mélancolique est le plus rare mais le plus grave et le plus typique des états dépressifs et celui qu'il faut surtout savoir reconnaître. C'est un état dépressif franc avec son syndrome thymique et son syndrome général ; il survient sur un terrain particulier (antécédents d'accès identiques et/ou maniaques). Sur le plan clinique, en dehors des patients réticents, c'est surtout le premier accès qui pose problème. Mais l'accès mélancolique comporte quatre éléments cliniques particuliers qui permettent, la plupart du temps, de le reconnaître : la douleur morale, l'inhibition psychomotrice intense, des idées délirantes particulières, des idées de mort actives. Ceci dit, le terme mélancolie est devenu confus :

- selon la psychiatrie classique et généralement dans le langage quotidien, la mélancolie est une dépression grave, à risque suicidaire élevé relativement ou totalement indépendante des événements de vie (désigné par le terme endogène). Certains symptômes

en sont davantage caractéristiques : ralentissement psychomoteur, idées de suicide, symptômes somatiques (anorexie, perte de poids) réveils précoces.

- le terme de mélancolie est aussi associé à la notion de psychose maniaco-dépressive et de dépression avec des éléments psychotiques tels que délires de ruine, de culpabilité, hypocondriaque ou de persécution.
- la notion de dépression avec mélancolie a pris un sens extensif (sous l'influence du DSM), regroupant les dépressions ayant quelques signes d'endogénicité susceptibles de mieux répondre aux traitements pharmacologiques que les non mélancoliques.

Mélancolie d'involution (ou présénile) ^[181] :

L'accès mélancolique apparaît à l'âge moyen de la vie (après 50 ans) et surtout chez les femmes. Cette mélancolie est caractérisée par une absence d'antécédents psychiatriques personnels, un fond de personnalité obsessionnelle (méticulosité, recherche de l'ordre, entêtement), et par une présentation particulière avec des craintes hypocondriaques, des manifestations hystéroides avec maniérisme et théâtralisme, de l'angoisse et de l'agitation. Le syndrome mélancolique est alors d'installation progressive, plus souvent modéré que sévère. La mélancolie d'involution survient souvent à la suite de deuils, de difficultés sociales ou professionnelles.

Milli moles (mmol) et milli équivalents (mEq) ^[182] :

La quantité d'une substance exprimée en équivalents est égale à la quantité de cette substance en moles, multipliée par la valence de cette substance :

$$mEq = mmol \times valence$$

La valence est le nombre d'électrons qu'un ion peut perdre, s'adjoindre ou partager lorsqu'il réagira avec d'autres atomes. Le lithium est un ion monovalent (Li^+), sa valence est donc de 1. De fait, pour le lithium :

$$1 \text{ mEq} = 1 \text{ mmol.}$$

Morbidité^[183] :

Fréquence des maladies, blessures et incapacités dans une population donnée.

Normothymie : voir Euthymie.

Nosographie: description et classification méthodique des maladies.

Nosologie:

Discipline médicale qui étudie les caractères distinctifs des maladies en vue de leur classification méthodique.

Pénétrance^[184] :

La pénétrance c'est la probabilité d'être atteint par la maladie quand on a le génotype à risque. La pénétrance d'une maladie est complète (égale à 1) quand tous les individus porteurs de l'allèle muté (génotype à risque) sont malades. On parle de pénétrance incomplète (< 1) lorsque tous les porteurs du génotype à risque ne sont pas malades. La pénétrance peut être incomplète si la maladie dépend de l'environnement, de l'expression d'un autre gène, ou d'une expression inégale des deux copies du gène.

Personnalité^[43] :

Elle serait le témoin et l'actrice de l'interaction entre l'inné et l'acquis. Selon l'OMS: "Par personnalité on entend une modalité structurée de pensée, sentiment ou comportement, qui caractérise le type d'adaptation et le style de vie d'un sujet et qui résulte de facteurs constitutionnels, de son développement et de son

expérience sociale. La notion de structure de personnalité se réfère à l'organisation psychique profonde, stable du sujet".

Personnalité épathologique (trouble de la personnalité) [43] :

Selon le DSM-IV, ces troubles sont définis par des « comportements ou traits caractéristiques à la fois d'un comportement récent et du comportement au long cours depuis l'âge adulte. L'ensemble de ces comportements, ou des ces traits, est responsable soit d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel, soit d'une souffrance subjective ».

Prévalence : (épidémiologie) voir Taux de prévalence.

Schizo-affectif [62] :

La caractéristique essentielle du Trouble schizo-affectif est l'existence d'une période ininterrompue de maladie au cours de laquelle il existe à un moment donné un Épisode dépressif majeur, un Épisode maniaque ou un Épisode mixte en même temps que (les symptômes remplissant le Critère A de la Schizophrénie) (Critère A). De plus, au cours de la même période de maladie, des idées délirantes ou des hallucinations ont été présentes pendant au moins 2 semaines en l'absence de symptômes thymiques prononcés (Critère B). Enfin, des symptômes thymiques sont présents pendant une partie conséquente de la durée totale de la maladie (Critère C). Les symptômes ne doivent pas être dus aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex., la cocaïne) ou d'une affection médicale générale (p. ex., hyperthyroïdie ou épilepsie du lobe temporal) (Critère D).

Schizophrénie [38] [43] [174] :

Du grec schizein : fendre ; phrèn : esprit). La

schizophrénie, qui associe de façon variable dissociation de la personnalité « discordance intrapsychique », et délire paranoïde, est une affection mentale chronique, grave, assez fréquente, atteignant environ 1% de l'ensemble de la population adulte, avec un début en moyenne vers 25 ans.

La schizophrénie se caractérise par la transformation profonde et progressive de la personnalité (perte de l'unité de la personnalité et sentiment de perte de l'intégrité corporelle) qui cesse de construire son monde en communication avec autrui pour se perdre dans un chaos imaginaire. Néanmoins, si la pathologie peut débuter de façon insidieuse, elle peut aussi commencer par un épisode psychopathologique aigu (par exemple, une bouffée délirante aiguë), lui-même précédé de prodromes dont les manifestations sont identiques à celles des formes de début insidieuses.

Cliniquement, la schizophrénie associe un ensemble de troubles où dominent :

- la discordance (dissociation intellectuelle avec troubles du cours de la pensée (barrages, *fadings*), troubles du langage, altération du système logique, dissociation émotionnelle (désaccord entre l'affect et la pensée émise et/ou le comportement), dissociation psychomotrice).
- l'incohérence.
- l'ambivalence (tendance à considérer les divers actes psychologiques sous leurs aspects négatif et positif simultanément).
- le repli autistique (tendance à s'enfermer dans un monde intérieur).

- les idées délirantes et les hallucinations mal systématisées et de profondes perturbations affectives dans le sens du détachement (il ne s'agit pas du détachement du malade par rapport à ses propres expériences, mais de son détachement de la réalité) et de l'étrangeté des sentiments (bizarreries de la pensée, des comportements, des émotions qui semblent insolites, fantasques et déconcertantes par rapport au système de référence et de valeurs communément admis).

La schizophrénie comporte ainsi deux versants : d'une part, un versant négatif, qui correspond à la perturbation de la personnalité coupée du monde et qui se manifeste dans le syndrome de dissociation, de l'autre, un versant positif : la reconstruction délirante du Moi et du monde dans le délire autistique ou paranoïde.

Les traits saillants de la schizophrénie sont donc :

- le repli hors de la réalité dans une organisation purement subjective avec altération des relations sociales.
- la perturbation concomitante de toutes les structures de la personnalité : intelligence, affectivité, comportement.

Stupeur ^[173] : Absence de réactivité avec immobilité et mutisme.

Taux d'incidence ^[183] ^[185] :

(Épidémiologie). Il rapporte le nombre de nouveaux cas d'une pathologie observés pendant une période donnée à la population dont sont issus les cas (pendant cette même période). Le taux d'incidence s'exprime généralement en «

nombre de personnes pour 100 000 personnes exposées au risque de cette maladie par année », afin de permettre des comparaisons entre les populations et dans le temps.

Incidence :

Nombre de cas apparus pendant une année au sein d'une population. Elle doit être distinguée de la prévalence, qui désigne la proportion de personnes malades à un moment donné

Taux de prévalence ^[183] :

(Épidémiologie). Nombre de personnes souffrant d'une maladie particulière à un moment donné par population exposée au risque de cette maladie. Il est exprimé pour 1000 personnes.

Prévalence :

Nombre de cas de maladies enregistrés pour une population déterminée et englobant aussi bien les nouveaux cas que les anciens cas.

Tempéraments ^[43] :

Expression de facteurs biologiques (de la physiologie aux gènes) participant à la constitution de la personnalité

Théorie du kindling (ou théorie de l'embrasement) ^[46] ^[186] :

Théorie introduite par Robert Post dans les années 1980 selon laquelle les premiers épisodes maniaque-dépressifs entraînent des modifications durables au niveau des neurotransmetteurs, engendrant ainsi une plus grande vulnérabilité des patients bipolaires à un stimulus extérieur: cette théorie reprend le modèle épileptologique, où les crises répétées abaisse le seuil épileptogène. Ainsi, les facteurs environnementaux (stress, difficultés de la vie) précipitent les rechutes maniaque-dépressives, et l'intensité de ces événements déclencheurs diminuent au fil des récurrences.

Trouble de la personnalité : voir Personnalité pathologique.

Validateurs externes ^[187] :

Ces validateurs sont, entre autres, l'évolution, les facteurs génétiques, les indices cognitifs et surtout l'épreuve thérapeutique. Une catégorie est tenue pour valide lorsqu'un faisceau de validateurs confirme sa validité de contenu. Pour qu'une sous-catégorie soit tenue pour « recevable », elle doit faire la preuve qu'elle possède une évolution spécifique, un *pattern* d'antécédents familiaux qui présuppose un soubassement génétique unique, des anomalies cognitives discriminantes par rapport à d'autres entités, et, bien sûr, que les patients qui présentent ce trouble réagissent à un protocole de traitement spécifique.

Annexes

Critères diagnostiques des épisodes thymiques selon le DSM-IV-TR

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

A.	Période nettement délimitée dans le temps, correspondant à une élévation anormale et persistante de l'humeur. Au moins une semaine (moins si le patient doit être hospitalisé).
B.	En plus de l'élévation de l'humeur, persistance significative d'au moins trois des facteurs suivants (en cas d'euphorie et d'humeur expansive), quatre si l'humeur est seulement irritable :
	1. Surestime de soi, idées de grandeur
	2. Réduction du besoin de sommeil sans fatigue ressentie
	3. Augmentation de la communicabilité ou désir de parler constamment
	4. Fuite ou accélération des idées
	5. Distractibilité (attention du patient captée par des stimuli sans importance)
	6. Accroissement de l'activité orientée vers un but (professionnel, social, sexuel...) ou agitation
	Psychomotrice
	7. Engagement excessif dans des activités plaisantes mais à fort potentiel dommageable (sexualité, achat inconsidéré, conduites addictives...)
C.	L'épisode ne répond pas aux critères d'un épisode mixte (association simultanée de signes maniaques et de signes dépressifs)
D.	La sévérité de la perturbation de l'humeur est assez importante pour induire une altération marquée du fonctionnement professionnel, social, interpersonnel, ou pour entraîner une hospitalisation, ou bien on retrouve des caractéristiques psychotiques
E.	L'épisode n'est pas due aux effets d'une substance psychoactive (médicaments, drogue...) ou a une affection médicale générale (hyperthyroïdie par exemple)

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

A.	Humeur élevée de manière persistante (expansive ou irritable), sur une période nettement délimitée (tous les jours pendant au moins 4 jours).
B.	En plus de l'élévation de l'humeur, persistance significative d'au moins trois des facteurs suivants (en cas d'euphorie et d'humeur expansive), quatre si l'humeur est seulement irritable :
	1. Surestime de soi, idées de grandeur.
	2. Réduction du besoin de sommeil sans fatigue ressentie.
	3. Augmentation de la communicabilité ou désir de parler constamment.
	4. Fuite ou accélération des idées.
	5. Distractibilité (attention du patient captée par des stimuli sans importance).
	6. Accroissement de l'activité orientée vers un but (professionnel, social, sexuel...) ou agitation psychomotrice.
	7. Engagement excessif dans des activités plaisantes mais à fort potentiel dommageable (sexualité, achat inconsidéré, conduites addictives...).
C.	Des modifications irréfutables du fonctionnement du patient par rapport aux périodes asymptomatiques accompagnent l'épisode.
D.	La modification de l'humeur doit être nettement visible pour l'entourage.
E.	La gravité des symptômes n'est pas assez importante pour conduire à une hospitalisation ou pour modifier profondément le fonctionnement socio-professionnel du patient. Il n'y a pas de caractéristiques psychotiques.
F.	L'épisode n'est pas dû aux effets d'une substance psychoactive (drogue, médicament, chimiothérapie...) ou à une affection médicale générale (hyperthyroïdie, par exemple).

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

A.	<p>Au moins cinq des symptômes suivants doivent avoir été présents simultanément au cours d'une période de deux semaines et avoir représenté une modification par rapport à l'humeur antérieure. Au moins un de ces symptômes est soit une humeur dépressive, soit une perte de l'intérêt ou du plaisir</p> <p>1. Humeur dépressive présente quasi-quotidiennement, toute la journée, signalée par le sujet ou visible par autrui. Traduite parfois par une irritabilité chez l'enfant ou l'adolescent.</p> <p>2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour quasiment toutes les activités, de façon quasi-quotidienne et continue, là aussi signalée par le sujet ou visible par les autres.</p> <p>3. Variation de poids importante en l'absence de régime, ou variation de l'appétit, quasi-quotidiennement. (chez l'enfant : absence de prise de poids physiologiquement attendue)</p> <p>4. Modification du temps de sommeil (insomnie ou hypersomnie) presque tous les jours.</p> <p>5. Ralentissement ou agitation psychomoteur quasi-quotidien, exprimé par le patient comme un ralentissement intérieur ou au contraire une fébrilité, et visible par l'entourage.</p> <p>6. Perte d'énergie, fatigue, quasi-quotidiennement</p> <p>7. Dévalorisation, culpabilités excessives ou inappropriées, parfois délirantes, presque tous les jours.</p> <p>8. Difficulté de concentration, de prise de décision, quasi-quotidiennement, et exprimé par le patient ou visible pour autrui.</p> <p>9. Pensées récurrentes de mort : peur de mourir, idées suicidaires sans plan précis, élaboration d'un plan précis pour mourir, tentative de suicide.</p>
B.	Le tableau clinique ne correspond pas à ceux d'un épisode mixte.
C.	Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une dégradation du fonctionnement socio-professionnel ou personnel.
D.	Les symptômes ne sont pas liés à la prise d'une substance (médicament, drogue...) ou à une affection médicale générale.
E.	Un deuil n'explique pas les symptômes, c'est-à-dire qu'après le décès d'un proche, les signes persistent plus de deux mois, ou s'accompagnent d'une dévalorisation, d'idées suicidaires, d'un ralentissement psychomoteur ou d'une altération marquée du fonctionnement, et parfois de psychotiques.

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

A.	Les critères sont réunis à la fois pour un épisode dépressif majeur (sauf la durée) et pour un épisode maniaque, pendant au moins une semaine et quasi-quotidiennement.
B.	L'altération de l'humeur est assez marquée pour entraîner des modifications d'éléments dans le fonctionnement socio-professionnel ou pour nécessiter une hospitalisation ; ou bien on retrouve des caractéristiques psychotiques.
C.	Les symptômes ne sont pas en lien avec la prise d'une substance psychoactive (médicament, drogue) ou à une pathologie.

Tableau A.5 : récapitulatif de la surveillance des traitements thymorégulateurs conventionnels

Thymo-régulateurs	Bilan préthérapeutique	Concentrations plasmatiques recommandées	Surveillance clinique	Surveillance biologique	Interactions médicamenteuses à prendre en compte
Lithium	Examen clinique : poids, périmètre ombilical ; dosage plasmatique : créatinine, urée, TSH, T4 libre, glycémie à jeun, BES, NFS ; protéinurie ; ECG ; femme en âge de procréer : bêta-HCG	Lithiémie minimale efficace : entre 0,5 et 0,8 meq/l ; Surveillance : 1 /semaine le premier mois, 1 /mois le premier trimestre, puis 1 /deux mois	Poids ; troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), la sédation, goitre thyroïdien, hypothyroïdie sensation de soif, polyurie, manifestations cutanées	Au minimum chaque année : NFS ; BES ; Ca, glycémie ; créatinine, urée plasmatique, protéinurie, TSH	Augmentation de la lithiémie : AINS, carbamazépine, diurétiques, IEC, antagonistes de l'angiotensine II et neuroleptiques
Divalproate, valproate de sodium, valpromide	Examen clinique : poids, périmètre ombilical ; dosage plasmatique : fonctions hépatiques NFS, plaquettes, temps de saignement, bilan de coagulation (TP)	Concentration sérique minimale : 40-50 mg/l	Poids, fonction hépatique : asthénie, anorexie, abattement, somnolence, douleurs abdominales pancréatite, alopecie, somnolence	Bilan hépatique : après 1 mois puis tous les 6 mois NFS + plaquettes, temps de saignement et bilan de coagulation, TP à 15 jours et en fin de traitement	Augmente les concentrations de lamotrigine, carbamazépine, phénobarbital, primidone
Carbamazépine	Examen clinique : ECG ; dosage plasmatique : NFS, bilan hépatique	Concentrations sériques : entre 4 et 12 g/ml (soit 17 à 50 mcml/l). Rythme mensuel : 6 mois puis 1 /6 mois	Fièvre, angine processus infectieux, éruptions cutanées	NFS, bilan hépatique 1 /semaine le premier mois puis en cas de signe d'appel	Induction enzymatique, psychotropes : diminution des concentrations plasmatiques du clonazépan, halopéridol, olanzapine, rispéridone, méthadone. Contre-indication avec les IMAO, clozapine
Lamotrigine	Examen clinique	Variation interindividuelle des concentrations plasmatiques	Examen cutané attentif pendant les 8 premières semaines	Bilan de coagulation si fièvre + manifestations cutanées	Acide valproïque : risque accru de manifestations cutanées graves

BES : bilan électrolytique sanguin ; NFS : numération formule sanguine ; TP : taux de prothrombine ; Ca : calcium plasmatique ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; IMAO : inhibiteurs de la monoamine oxydase.

Bibliographie

BIBLIOGRAPHIE

- [1] AZORIN J.-M. Éditorial : Qu'est-ce que le trouble bipolaire ?
L'Encéphale, 2006, cahier 2 ; 32 :489-496.
- [2] CROCQ M.-A. Chapitre 1 : Troubles maniaco-dépressifs et bipolaires : historique du concept.
- [3] KALADJIAN A, AZORIN J.-M, ADIDA M, *et al.* Troubles affectifs : évolution des modèles nosographiques. 2010, *Supplément 6*
- [4] LÉVY-CHAVAGNAT D. Les troubles bipolaires, entre dépression et manie. Actualités pharmaceutiques, 2010, 493 : 12-15.
- [5] BOURGEOIS M.-L. Chapitre 75 : Créativité des personnes bipolaires.
- [6] BOURGEOIS M.-L. Chapitre 5 : Manie aiguë
Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [7] SCHÜRHOFF F. Chapitre 4 : Troubles bipolaires et schizophrénie : troubles distinctifs ou continuum ?
Publications (2014), 620 pages.
- [8] WIDAKOWICH C, VAN WETTERE L, JURYSTA F, *et al.*
Annales Médico-Psychologiques, 2013.
- [9] GARRABÉ J. Nosographie et classifications dans l'histoire de la psychiatrie. L'évolution Psychiatrique, 2014, 79.
- [10] GORWOOD P. Mise au point : Masques trompeurs et diagnostics différentiels du trouble bipolaire. 2004 182-193.
- [11] MASSON M. Annales Médico-Psychologiques. Le lithium hier, aujourd'hui, demain. Annales Médico-Psychologiques 2014, 161-163.
- [12] BERTSCHY G. Chapitre 6 : États mixtes : de la dépression mixte à la manie dysphorique. Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [13] BOURGEOIS M.-L. Chapitre 2 : Dichotomie unipolaire-

BIBLIOGRAPHIE

- bipolaire et spectre bipolaire dans les troubles de l'humeur. (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [14] BOURGEOIS M.-L. Aspects nosologiques des troubles bipolaires maniaco-dépressifs. Considérations critiques. *Annales Médico-Psychologiques*, 2009, 167
- [15] KRAEPELIN E. *Traité de psychiatrie*. Psychiatrie.
- [16] LLORCA P.-M, CHARPEAUD T, SAMALIN L. États mixtes.
- [17] HENRY C, M'BAÏLARA K, DESAGE A, ANTONIOL B. Multiplicité des syndromes associant symptômes dépressifs et maniaques : nécessité d'une approche dimensionnelle. 32
- [18] ANGST J. *Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen*. Berlin, Springer.
- [19] PERRIS C. A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. *Acta psychiatrica Scandinavica*, : 1-89.
- [20] WINOKUR G., CLAYTON P., REICH T. Manic depressive-illness. www.SnDL.com
- [21] PULL C.B. Chapitre 3 : Classification des troubles bipolaires : de la CIM-9 à la CIM-11 et du DSM-III au DSM-5. *Médecine Sciences Publications* (2014), 620 pages.
- [22] GOODWIN F.K, JAMISON K.R. *Manic depressive illness*, 2nd edition, Oxford: University press. www.SnDL.com
- [23] FRANCES A. Évaluation critique de la première version du DSM-5. *Revue Médicale Suisse*: 398-401.
- [24] CROCQ M.-A. Les principes du DSM. *Annales Médico-Psychologiques*, 2014, 172 : 653-658.
- [25] American Psychiatric Association. APA. DSM-5. *Manuel diagnostique et statistique des Troubles Mentaux*, 5^e édition. Washington DC, 2013. Traduction française par M.-A. CROCQ et J.-D. GUELFY, Masson, Paris, 2015.
- [26] Organisation Mondiale de la Santé OMS. *Classification Internationale des troubles mentaux et des troubles du*

BIBLIOGRAPHIE

- comportement, 10^e édition (CIM-10). Traduction de l'anglais
- [27] PULL C.B. DSM-5 et CIM-11. *Annales Médico-Psychologiques*, 2014: 677-680.
- [28] Organisation Mondiale de la Santé OMS. Onzième Classification internationale des maladies: appel à contribution. Disponible sur http://www.who.int/features/international_classification_disease/fr/.
- [29] DESJARDINS P. Le DSM-5 et l'évaluation des troubles mentaux. *Psychologie Québec, pratique professionnelle*, 2013: 8-11.
- [30] GOUDEMANT M. Chapitre 10 : Troubles unipolaires. Médecine Sciences Publications 2014 (Collection Psychiatrie).
- [31] American Psychiatric Association – DSM-IV-TR. Manuel diagnostique et statistique des Troubles Mentaux, 4^e édition, texte révisé Washington Traduction française par J.-D. GUELFY *et al*, Masson, Paris, 1120 pages.
- [32] REED G.M, CORREIA J.M, ESPARZA P, SAXENA S, MAJ M. The WPA-WHO Global Survey of Psychiatrists' Attitudes towards Mental Disorders Classification. *World Psychiatry*, 2011: 118-131.
- [33] American Psychiatric Association. APA. Évaluation multiaxiale.
- [34] ANGST J. Problems in the current concepts and definitions of bipolar disorders. *World Psychiatry*: 191-192.
- [35] *Revue Prescrire*. Éditorial : DSM-V : au fou ! *Revue Prescrire*.
- [36] MAJ M. Psychiatric diagnosis: pros and cons of prototypes vs operational criteria. *World Psychiatry*, 2015: 81-82.
- [37] WEIBEL S, BERTSCHY G. Dépression mixte et DSM-5 : mise au point critique. <https://www.doi.org/hb.html>
- [38] HANUS M, LOUIS O. *Psychiatrie de l'Étudiant*, 9^e édition. Paris : Maloine, 339 pages.
- [39] STAHL S.M. Chapitre 6 : Troubles de l'humeur.

BIBLIOGRAPHIE

- Traduction de la 4^e édition américaine. Paris : Lavoisier Médecine Sciences (2015), 608 pages.
- [40] American Psychiatric Association. APA. Troubles de l'humeur. 4^e édition, texte révisé à Washington Traduction française par J.-D. GUELFY *et al*, Masson, Paris, 2013, 1120 pages.
- [41] HANTOUCHE E.G, AKISKAL H.S. Chapitre II – Connaître le spectre bipolaire dans sa globalité Annales Médico Psychologique : 160-163.
- [42] BOURGEOIS M.-L. Chapitre 8 : Hypomanie.
- [43] OLIÉ J.-P, GALLARDA T, DUAUX E. Le livre de l'interne: psychiatrie. Paris (Collection Le livre de l'interne)
- [44] GUELFY J.-D. Chapitre 32 : Psychopathologie quantitative et troubles bipolaires de l'humeur.
- [45] MAUREL M, BELZEAUX R, FAKRA E, CERMOLACCE M, *et al*. Clinique des manies mixtes. L'Encéphale, 2013 :145-S148.
- [46] ROUILLON F. Épidémiologie du trouble bipolaire. Annales Médico-Psychologiques, 2009: 793-795.
- [47] SPORTICHE S, DELAVEST M, LÉPINE J.-P. Chapitre 33 : Principales données épidémiologiques dans le trouble bipolaire.
- [48] HANTOUCHE E.G, AKISKAL H.S. Chapitre I – Reconnaître la bipolarité : son identité sa fréquence et ses risques. Annales Médico-Psychologiques, 2014: 155-159.
- [49] AGOUB M, MOUSSAOUI D. Chapitre 18 : Troubles Bipolaires : aspects transculturels : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [50] MERIKANGAS K.R, JIN R, JIAN-PING H.E *et al*. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. Archives of General Psychiatry, 2011: 241-251.
- [51] ZAGHBIB K, MILHIET V, JAMAIN S, BELLIVIER F. Santé physique et troubles bipolaires. Annales Médico-Psychologiques, 2016 : 56-61.

BIBLIOGRAPHIE

- [52] ROUILLON F, GASQUET I, GARAY R.-P, LANCRENON S. Prévalence des troubles bipolaires en médecine générale : enquête Bipolact Impact. *Annales Médico- Psychologiques*, 2015: 611-615.
- [53] POCHARD F, CLÉRY-MELIN P. Chapitre 34 : Impact médico-économique des troubles bipolaires: Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [54] COURTET P, GUILLAUME S, OLIÉ E. Chapitre 29 : Troubles bipolaires et risque suicidaire: Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [55] GUILLAUME S, COURTET P, SAMALIN L. Dépression bipolaire et conduites suicidaires 2011, *Supplément 3* : 169-172.
- [56] KÉDIA M, FLIOU Y, BELLIVIER F. Conduites suicidaires et troubles bipolaires. *Annales Médico-Psychologiques*, 2015: 62-65.
- [57] SCOTT J, LEBOYER M. Consequences of delayed diagnosis of bipolar disorders. *L'Encéphale*, 2011, *Supplément 3*:173-175.
- [58] DILSAVER S.C. An estimate of the minimum economic burden of bipolar I and II disorders in the United States: 2014. *Journal of Affective Disorders*, 2011: 79- 83.
- [59] SCHÜRHOFF F. Chapitre 12 : Diagnostic différentiel entre troubles bipolaires et schizophrénie. Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie). www.SnDL.com www.vidal.com
- [60] Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. Inserm. Dossiers d'information : biomarqueur. Disponible sur <http://www.inserm.fr/dossiers-d-information/biomarqueur>.
- [61] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé ANSM. Biomarqueurs et produits de santé Disponible sur <http://ansm.sante.fr>
- [62] American Psychiatric Association. APA. Schizophrénie et

BIBLIOGRAPHIE

- autres troubles psychotiques, 4^e édition, texte révisé
Washington ; Traduction française par J.-D. GUELFY *et al.*,
Masson, Paris, 2014, 1120 pages.
- [63] CHEN Y.R, SWANN A.C, JOHNSON B.A. Stability of
diagnosis in bipolar disorder. *The Journal of Nervous and
Mental Disease*: 17-23.
- [64] GERSHON E.S, HAMOVIT J, GUROFF J.J *et al.* A family
study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and
normal control probands. *Archives of General Psychiatry*: 1157-
1167.
- [65] BELLIVIER F. Facteurs de vulnérabilité génétique des troubles
bipolaires. *Annales Médico-Psychologiques*, 2016: 796-802.
- [66] CRADDOCK N, O'DONOVAN M.C, OWEN M.J. Genes for
schizophrenia and bipolar disorder? Implications for psychiatric
nosology. *Schizophrenia Bulletin*, 2014: 9- 16.
- [67] KREBS M.-O. Génétique des troubles bipolaires et
environnement. *L'Encéphale*, 2008, *Supplément 4* : 123-126.
- [68] GORWOOD P. Le poids des événements de vie dans les
troubles unipolaires et bipolaires. *L'Encéphale*, 2005, cahier 3:
25-7.
- [69] MILLET B. Psychoses et troubles bipolaires : neuro-imagerie
et génétique. *L'Encéphale*, *Supplément 5* : 168-171.
- [70] DAHDOUH-GUERMOUCHE A, TALEB M, COURTET P *et
al.* Consanguinité schizophrénie et trouble bipolaire. *Annales
Médico-Psychologiques*, 2013, *171* : 246-250.
- [71] GORWOOD P. Le destin de l'épisode dépressif. *Supplément 4* :
709-712.
- [72] RUSH A.J, TRIVEDI M.H, WISNIEWSKI S.R *et al.* Acute and
longer outcomes in depressed outpatients requiring one or
several treatment steps : a STAR*D report. *American Journal of
Psychiatry*, 2006, *163* : 1905-1907.
- [73] KELLER M.B, BOLAND R.J. Implications of failing to
achieve successful long-term maintenance treatment of

BIBLIOGRAPHIE

- recurrent unipolar major depression. *Biological Psychiatry*, 1998, 44 : 348-360.
- [74] LÉVY-CHAVAGNAT D. Thymorégulateurs, une famille en mouvement. *Actualités pharmaceutiques*, 2010, 493 : 16-21.
- [75] DUPONT S, MASSON M. Chapitre 58 : Anticonvulsivants et stabilisation de l'humeur.
In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *et al.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [76] STAHL S.M. Chapitre 8 : Thymorégulateurs.
In : STAHL S.M. Psychopharmacologie essentielle. Bases neuroscientifiques et applications pratiques. Traduction de la 4^e édition américaine. Paris : Lavoisier Médecine Sciences (2015), 608 pages.
- [77] GORWOOD P. Dépressions récidivantes : neurotoxicité des épisodes et prévention des récurrences. *L'Encéphale*, 2010, *Supplément 5* : S136-S139.
- [78] MONROE S.C, TORRES L.D, GUILLAUMOT J *et al.* Life stress and the long-term treatment course of recurrent depression: III. Non severe life events predict recurrence for medicated patients over 3 years. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 2006, 74 : 112-120.
- [79] SHELINE Y.I, GADO M.H, KRAEMER H.C. Untreated depression and hippocampal volume loss. *American Journal of Psychiatry*, 2003, 160 : 1516-1518.
- [80] RICHARDS D. Prevalence and clinical course of depression: a review. *Clinical Psychology Review*, 2011, 31 : 1117-1125.
- [81] IDAILHET P. Récidives dépressives : modifications cognitives et neuroplasticité *L'Encéphale*, 2010, *Supplément 5* : S140-S144.
- [82] LÉPINE J.-P, BRILEY M. The increasing burden of depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2011: 3-7.

BIBLIOGRAPHIE

- [83] Agence de la santé publique du Canada. Rapport sur les maladies mentales au Canada : Chapitre 2 : Troubles de l'humeur. Mise à jour le 3 Octobre 2002. Disponible sur : http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/miic-mmacc/chap_2-fra.php#tphp
- [84] BOUGEROL T. Dysthymie, Névrose dépressive, pseudo-dépression.
- [85] AKISKAL H.S. Towards a definition of dysthymia: boundaries with personality and mood disorders.
- [86] AZORIN J.-M. Dépression majeure : quels sont les indicateurs de bipolarité? L'Encéphale, 2011, *Supplément 3* : S163-S168.
- [87] KAYE N.S. Is your patient bipolar? The Journal of American Board of Family Practice, 2005: 271-281.
- [88] PARKER G, FLETCHER K, BARRETT M, *et al.* The impact of detecting bipolar disorder in previously diagnosed unipolar patients at a specialist depression clinic. The Journal of Nervous and Mental Disease, 2011: 419-422.
- [89] POST R.M. The impact of bipolar depression. The Journal of Clinical Psychiatry, 2015: 5-10.
- [90] COURTET P, SAMALIN L, OLIÉ E. Les antidépresseurs dans le trouble bipolaire. L'Encéphale, 2011, *Supplément 3* : S196-S202.
- [91] Haute Autorité de Santé HAS. Troubles bipolaires. Guide médecin. ALD 23, 2009, 1- 76.
- [92] HANTOUCHE E.G, AZORIN JM, LANCRENON S. Prévalence de l'hypomanie dans les dépressions majeures récurrentes ou résistantes : enquête Bipolact. Annales Médico-Psychologiques, 2009, *167* : 30-37.
- [93] AWAD A.G, RAJAGOPALAN K, BOLGE S.C *et al.* Quality of life among bipolar disorder patients misdiagnosed with major depressive disorder. The Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry, 2007, *9*: 195-202.

BIBLIOGRAPHIE

- [94] McCOMBS J, AHN J, TENCER T *et al.* The impact of unrecognized bipolar disorders among patients treated for depression with antidepressants in the fee-for-services California Medicaid (Medi-Cal) program: a 6-year retrospective analysis. *Journal of Affective Disorders*, 2007, 97 : 171-9.
- [95] MITCHELL P.B, GOODWIN G.M, JOHNSON G.F *et al.* Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disorder*, 2008, 10: 144-152.
- [96] YAZICI O. Unipolar mania: a distinct entity? *Journal of Affective Disorders*, 2014, 152- 154: 52-56.
- [97] ABRAMS R, TAYLOR M.A. Unipolar mania: a preliminary report. *Archives of General Psychiatry*, 1974, 30b: 441-443.
- [98] ABRAMS R, TAYLOR M.A, HAYMAN M.A *et al.* Unipolar mania revisited. *Journal of Affective Disorders*, 1979, 1: 59-68.
- [99] ANGST J, GROBLER C. Unipolar Mania: a necessary diagnostic concept. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2015: 273-280.
- [100] THOUMY A.-L, BOUVARD M.-P. Chapitre 11 : Troubles bipolaires et trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
- [101] American Psychiatric Association. APA. Troubles habituellement diagnostiqués dans la première enfance, la deuxième enfance ou l'adolescence.
- [102] FRANC N, PURPER-OUAKIL D. Chapitre 14 : Troubles bipolaires chez l'enfant.
- [103] BARKLEY R.A. Deficient emotional self-regulation: a core component of attention- deficit/hyperactivity disorder. *Journal of ADHD and Related Disorders*, 2009: 5-35.
- [104] JOST F. Chapitre 13 : Diagnostic différentiel entre les troubles bipolaires et les troubles de la personnalité (*borderline*, narcissique, paranoïaque).
- [105] AKISKAL H.S, CHEN S, DAVIS G *et al.* Borderline: an

BIBLIOGRAPHIE

- adjective in search of a noun. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 1985: 41-48.
- [106] BELZEAUX R, AZORIN J.-M. Chapitre 9 : Cyclothymie et tempérament.
- [107] VAN DEN BULKE D, HENRY C. Intérêt de l'analyse du tempérament chez les sujets bipolaires. *L'Encéphale*, 2015: 207-211.
- [108] GASSAB L, MECHRI A, BACHA M *et al.* Tempéraments affectifs dans les troubles bipolaires et unipolaires : comparaison des profils tempéramentaux et relation avec les caractéristiques cliniques. *L'Encéphale*, 2015: 477-482.
- [109] AKISKAL H.S, MALLYA G. Criteria for the « soft » bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacology Bulletin*, 68-73.
- [110] AKISKAL H.S, HIRSCHFELD R.M.A, YEREVANIAN B.I. The relationship of personality to affective disorders: a critical review. *Archives of General Psychiatry*: 801- 810.
- [111] GAY C. Les troubles bipolaires et autres troubles de l'humeur. *Supplément 4* : S130-S137.
- [112] VERDOUX H. Chapitre 50 : Médicaments thymorégulateurs : définition(s).
- [113] GEOFFROY P.A, HENRY C. Chapitre 53 : Prise en charge médicamenteuse des états maniaques et mixtes (recommandations internationales).
- [114] LLORCA P.-M, GOURION D. Chapitre 59 : Antipsychotiques. Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [115] MAURAS T, MASSON M, GAY C. Chapitre 55 : Traitement de maintenance des troubles bipolaires.
- [116] MILLET B, VANELLE J.-M. Surveillance des traitements thymorégulateurs dans le trouble bipolaire. *L'Encéphale*, 2006, cahier 2: 536-41.

BIBLIOGRAPHIE

- [117]BOURGEOIS M.-L. Le lithium depuis 1950. *Annales Médico-Psychologiques*, 2014: 170-172.
- [118]SAMALIN L, LLORCA P.-M. Avis critique sur la place du lithium dans les recommandations professionnelles sur la prise en charge du trouble bipolaire. *Annales Médico-Psychologiques*, 2014: 177-181.
- [119]MASSON M, DEL CUL A, HENRY C, GAY C *et al.* Chapitre 57 : Lithium : le premier thymorégulateur.
- [120]SAMALIN L, LLORCA P.-M. Chapitre 52 : Recommandations professionnelles fondées sur les preuves : avis critique de l'evidence-based medicine.
- [121]SAMALIN L, CHARPEAUD T, GUILLAUME S. Les recommandations professionnelles dans le traitement de la dépression bipolaire. *Supplément 3*:218- S223.
- [122]GEOFFROY P.A *et al.* Traitement du trouble bipolaire en phase maniaque : synthèse critique des recommandations internationales. *L'Encéphale*, 2014. <https://www.doi.org/hb.html>
- [123]Haute Autorité de Santé HAS. Élaboration de recommandations de bonne pratique. Méthode « Recommandations pour la pratique clinique ». Saint-Denis, mise à jour 2016.
- [124]LLORCA P.-M (coordinateur), COURTET P, MARTIN P *et al.* Recommandations formalisées d'experts (RFE). Dépistage et prise en charge du trouble bipolaire : Résultats. *L'Encéphale*, 2010, *Supplément 4* :S86-S102.
- [125]LLORCA P.-M (chef de projet), SAMALIN L, GUILLAUME S, COURTET P. Recommandations Formalisées d'Experts de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie sur le dépistage et la prise en charge du trouble bipolaire : mise à jour 2014. 2015: 93-102.
- [126]GEOFFROY P.A, MASSON M, HENRY C. Chapitre 54 : Prise

BIBLIOGRAPHIE

en charge médicamenteuse de la dépression bipolaire (recommandations internationales).

- [127]PITCHOT W. Indications curative et préventive dans le trouble bipolaire. *Annales Médico-Psychologiques*, 2014 :173-176.
- [128]COURTET P, GUILLAUME S, SÉNÈQUE M *et al.* Les indications actuelles du lithium : la prévention du risque suicidaire. *Annales Médico-Psychologiques*, 2014: 182- 185.
- [129]FAURE S. Sels de lithium. *Actualités pharmaceutiques*, 2015: 37-39.
- [130]ADIDA M, McKNIGHT R.F, BUDGE K, *et al.* Profil toxique du lithium: revue exhaustive de la littérature avec méta-analyse des résultats. *Annales Médico-Psychologiques*, 2014: 212-218.
- [131]SCHOU M. Cinquante ans de traitement par le lithium.
- [132]VACHERON-TRYSTRAM M.-N, BRAITMAN A, CHEREF S *et al.* *Antipsychotiques et troubles bipolaires.*
- [133]CADE J.F.J. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Medical Journal of Australia*: 349-351.
- [134]SCHOU M, JUEL-NIELSEN N, STRÖMGREN E *et al.* The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*: 250-260.
- [135]BOUDEBESSE C, MILHIET V, ETAIN B. Chapitre 46 : Chronobiologie, sommeil et rythmes circadiens dans les troubles bipolaires.
- [136]HOUENOU J, SARRAZIN S. Chapitre 49 : Anatomie et imagerie cérébrales du trouble bipolaire.
- [137]HAFEMAN D.M, CHANG K.D, GARRETT A.S *et al.* Effects on neuroimaging findings in bipolar disorder: an updated review. *Bipolar disorders*, 2015: 375-410.
- [138]YUCEL K, TAYLOR V.H, McKINNON M.C *et al.* Bilateral hippocampal volume increase in patients with bipolar

BIBLIOGRAPHIE

- disorder and short-term lithium treatment. *Neuropsychopharmacology*: 361.
- [139] DOUKHAN R, TAMOUZA R, LEBOYER M *et al.* Chapitre 44 : Hypothèses immuno- inflammatoires dans le trouble bipolaire.
- [140] AHRENS B, MULLER-OERLINGHAUSEN B. Does lithium exert an independent anti- suicidal effect? *Pharmacopsychiatry* 132-136.
- [141] Revue Prescrire. Petit manuel de pharmacovigilance et pharmacologie clinique : le syndrome sérotoninergique en bref. *Revue Prescrire (suppl. Interactions médicamenteuses)* : 443-444.
- Disponible sur <http://www.prescrire.org/fr/101/325/47369/0/positiondetail.s.aspx> et www.vidal.com
- [142] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé ANSM. Résumé des caractéristiques du produit : Lamotrigine. Mis à jour en 2015.
- [143] BOWDEN C.L, BRUGGER A.M, SWANN A.C, *et al.* Efficacy of divalproex vs. lithium and placebo in the treatment of mania. *Journal of the American Medical Association*: 918-24.
- [144] STAHL S.M. Chapitre 5 : Antipsychotiques.
- [145] NEAL M.J. Pharmacologie Médicale, 5^e édition. Traduction de la 7^e édition anglaise. Bruxelles.
- [146] VERDOUX H. Chapitre 51 : Pharmaco- épid émiologie des médicaments thymorégulateurs.
- [147] ROHMER G, GASSIOT A. Place des antipsychotiques atypiques dans le traitement des troubles de l'humeur. *Suppl ément 6* : 213-218.
- [148] STAHL S.M. Chapitre 4 : Psychoses et schizophr énie.
- [149] CIPRIANI A, BARDUI C, *et al.* Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*, 2011, 378 : 1306- 1315.
- [150] Haute Autorité de Santé HAS. Commission de la Transparence.

BIBLIOGRAPHIE

- Avis : Abilify ®. 6 Novembre 2013.
- [151] Haute Autorité de Santé HAS. Synthèse d'avis de la Commission de la Transparence : Xeroquel ® LP. 2013.
- [152] Haute Autorité de Santé HAS. Commission de la Transparence. Avis : Risperdal ®. 21 Juillet 2010.
- [153] Haute Autorité de Santé HAS. Commission de la Transparence. Avis : Zyprexa ®. 30 Novembre 2011.
- [154] DERRY S, MOORE R.A. Atypical antipsychotics in bipolar disorder: systematic review of randomised trials. *BMC Psychiatry*: 40.
- [155] ADIDA M, RICHIERI R, MAUREL M, *et al.* Troubles affectifs, antipsychotiques et thymorégulateurs : innovations thérapeutiques, 2010, *Supplément 6* : 188-196.
- [156] AZORIN J.-M, BELZEAUX R, CERMOLACCE M, *et al.* Recommandations sur le traitement des épisodes mixtes dans les *guidelines* actuels: 185-187.
- [157] GEDDES J.R, BURGESS S, HAWTON K, JAMISON K.R, GOODWIN G.M. Long-term lithium therapy for bipolar disorder : systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Psychiatry*, 2014: 217-222.
- [158] SACHS G.S, GARDNER-SCHUSTER E.E. Adjunctive treatment of acute mania: a clinical overview, *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 2015: 27-34.
- [159] MAURAS T, GAILLARD R. Chapitre 25 : Virages de l'humeur.
- [160] MASSON M, GAY C. Chapitre 62 : Vers une personnalisation des stratégies thérapeutiques.
- [161] GUILLAUME S, COURTET P, CHABANNES J.-P, *et al.* Prises en charge, besoins et attentes de patients souffrant de troubles bipolaires I (Étude ECHO – France).
- [162] GAY C. Chapitre 63 : Mesures psycho éducatives.
- [163] MILHIET V, YON L, BELLIVIER F. Traitements non pharmacologiques des troubles bipolaires. *Annales Médico-Psychologiques*, 2016: 667-673.

BIBLIOGRAPHIE

- [164] MOUCHABAC S. Les troubles de l'humeur bipolaire : rôle et souffrance des proches. *L'Encéphale*, 2011: 29-31.
- [165] GUT-FAYAND A. Devenir fonctionnel et thérapeutiques psycho-sociales dans le trouble bipolaire. *Supplément 4* : 154-157.
- [166] PETITJEAN F. Les effets de la psychoéducation. *Annales Médico-Psychologiques*, 2011, 169 : 184-187.
- [167] M'BAÏ LARA K, GAY C. Chapitre 68 : Famille et troubles bipolaires.
- [168] LE STRAT Y, RAMOZ N, GORWOOD P. Troubles de l'humeur et rythmes biologiques. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2008: 169-174.
- [169] FOSSATI P, CHOUCHA W, MALLET L. Chapitre 61 : Électroconvulsivothérapie et stratégies innovantes de stimulation.
- [170] JAMAIN S. Chapitre 42 : Vulnérabilité génétique et trouble bipolaire.
- [171] LARRIEU P, OLIVIER F, HANROT A. Intérêt de l'adjonction de l'hormone thyroïdienne triiodotyronine (T3) aux antidépresseurs dans le traitement de la dépression : revue de la littérature. *Congrès Français de Psychiatrie – European Psychiatry*, 2013: 90-109.
- [172] American Psychiatric Association. APA. Annexe C: Glossaire des termes techniques.
- [173] GARNIER M, DELAMARE V. Dictionnaire des termes techniques de médecine, 1^{re} édition. Paris : Librairie Maloine 1215 pages.
- [174] Sommeil et Médecine Générale. Glossaire. Disponible sur <http://www.sommeil-mg.net/spip/Glossaire#C>
- [175] Médicalorama. Élation, Psychiatrie psychologie. Disponible sur <http://www.medicalorama.com/encyclopedie/12494> Page
- [176] OLIÉ J.-P. Endophénotypes. Disponible sur <http://www.ma-schizophrenie.com/schizophrenie/facteurs-prédisposants/>

BIBLIOGRAPHIE

- [177] CERMOLACCE M, FAKRA E, BELZEAUX R, ADIDA M, AZORIN J.-M. Endoph énotypes schizophr éniques et bipolaires : le point de vue de la clinique: 57-61.
- [178] Université Paris Diderot. Conclusions établies à partir d' études de liaison et d'association.
- [179] JAAFARI N, MARKOVA I. Le concept de l'*insight* en psychiatrie. Annales Médico- Psychologiques, 169 : 409-415.
- [180] Psychiatrie Infirmi ère. Psychiatrie, psychopathologie de l'adulte. M élancolie d'involution. Disponible sur <http://psychiatriinfirmiere.free.fr/infirmiere/formation/infirmier/pathologie/adulte.htm#m élancolie>
- [181] Contact Avis Pharmacologique et Pharmaceutique. CAPP. Bulletin d'information du CAPP : Prescription d' électrolytes : millimoles versus milli équivalents.. Disponible sur <http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/cappinfo/cappinfo47.pdf>
- [182] Institut National d' Études Démographiques. Lexique. Disponible sur <https://www.ined.fr/fr/lexique/>
- [183] OrphaSchool. Transmission des maladies g énétiq ues. Disponible sur <http://www.orpha.net/orphaschool/formations/transmission/ExternData/InfoTransmission/Dreamweaver/Transmission.pdf>
- [184] Institut National de la Statistique et des Études Économiques. Taux d'incidence. Disponible sur <http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=definitions/taux-incidence.htm>
- [185] GINDRE C, SWENDSEN J. Chapitre 24 : Stress et év énements de vie chez les patients bipolaires.
- [186] HARDY-BAYLÉ M.-C, BRONNEC C. Jusqu'o ù la psychiatrie peut-elle soigner ? Paris : Odile Jacob 256 pages. (Collection Psychologie).