

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 322

**LES ACTUALITES THERAPEUTIQUES
PHARMACOLOGIQUES DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme. Tahira TOUNSI

Née le 08 Août 1989

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Trouble bipolaire – Protocole thérapeutique – Thymorégulateur.

JURY

Mr. M. Z. BICHRA

Professeur de Psychiatrie

PRESIDENT

Mr. S. AHID

Professeur de Pharmacologie

RAPPORTEUR

Mme. F. Z. SEKKAT

Professeur de Psychiatrie

Mme. M. SABIR

Professeur de Psychiatrie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAYD Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYA OUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u><i>Doyen de la FMPR</i></u>
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACHAïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANYZaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHIAbdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDAYahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAHYahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
AnesthésieRéanimation –**Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Décembre1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBIChafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Mars 1994

Pr. BENJAUFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBIAbdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **DirecteurCHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne

Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALIHOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. ELALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*

Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrie
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation

Pr. KADDOURI Nouredine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKIMounia

Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMARALI
 Pr. BOUGTABAbdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. BENKIRANEMajid*
 Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
 Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Hématologie
 Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
 Pr. AIT OUMAR Hassan
 Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
 Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AJANAFatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie

Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAB Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOUYoussef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSIZakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim*
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJIZakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARIMina

Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie



Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie

Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISSMohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOUE Hakima
 Pr. SIAHSamir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADASMalik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHIZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSIBadreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMIFouad
 Pr. ZARZURJamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*

Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie



(mise en disponibilité)

Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed

Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOU SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

PrZoubir Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*

Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie



Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*

Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique

Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie



Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZIMoulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*



Dédicaces

A Mes très chers parents

Je reviens à mes années d'études où vous ne cessiez de m'apporter le soutien nécessaire, de m'offrir les conditions adéquates pour réussir mon parcours, et de me faire ressentir l'affection parentale.

Vous faites certainement partie de ce travail!

Je vous serai reconnaissant toute ma vie, pour tout le mal que vous vous êtes donnés pour moi à chaque étape de ma vie, pour votre patience et votre amour.

J'espère être la femme et la fille---- que vous aviez voulu que je sois, et je m'efforcerai d'être digne de ce que vous aviez souhaité que je sois. Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement et je vous le dédie tout particulièrement

Aucun merci ne saurait exprimer mon amour, et ma forte reconnaissance!

*A mes frères Ismail, Abdoullah et Othmane
et à mes sœurs Soundous et fatima*

A travers ce travail je vous exprime tout mon amour et mon affection.

Sans vous ma vie n'aurait pas eu le même goût.

*Je vous remercie pour tout ce que vous êtes, et je vous souhaite à tous beaucoup
de réussite dans vos études mais aussi dans tout le reste.*

A tous les membres de ma famille petits et grands

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection la plus
sincère.*

À tous mes très chers amis (es)

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

Remerciements

À Notre maître et président de thèse

Monsieur le professeur BICHERA Mohamed Zakariya

Professeur de psychiatrie

C'est pour nous un grand Honneur de voir présider notre jury de thèse.

Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de notre profonde gratitude, de nos remerciements les plus sincères et de notre respect.

À Notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur le professeur Ahid Samir

Professeur de pharmacologie

*Vous nous avez confié ce travail et vous nous avez aidé minutieusement avec
compétence, amabilité et patience.*

*Vous nous avez fait l'honneur de nous encadrer et vous nous avez toujours guidé
par vos précieux conseils.*

*Votre gentillesse, votre modestie et vos qualités humaines n'ont d'égal que votre
compétence.*

*Veuillez, Monsieur, accepter l'expression de notre dévouement, notre profond
respect et notre reconnaissance.*

A Notre maître et juge de thèse

Madame le professeur SEKKAT Fatima Zahra

Professeur de psychiatrie

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant
de juger ce travail.*

Nous sommes très sensibles à votre gentillesse et à votre accueil très aimable.

Veillez croire en nos sentiments les plus respectueux,

A Notre maître et juge de thèse

Madame le professeur SABIR MARIA

Professeur de psychiatrie

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant
de juger ce travail.*

Nous sommes très sensibles à votre gentillesse et à votre accueil très aimable.

Veillez croire en nos sentiments les plus respectueux,

Abréviations

AC	: Anticonvulsivant
AD	: Antidépresseur
ADH	: Hormone anti-diurétique
AFBPN	: Association Française de psychiatrie biologique et neuro- psychopharmacologique
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
AMP	: Adénosine mono-phosphate
AMPA	: Récepteur a-amino-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate
APA	: Association psychiatrique américaine
APAP	: Antipsychotique d'action prolongé
AP2G	: Antipsychotique de 2 ^{ème} génération
AVK	: Antivitamine K
BAP	: British association for psychopharmacology
Béta-HCG	: Hormone chorio-gonadique
BPI	: Trouble bipolaire de type I
BPII	: Trouble bipolaire de type II
CANMAT	: Canadian network for mood and anxiety treatment
CGI	: Impression globale clinique
CIM	: Classification internationale des maladies

CK1	: Caséine kinase 1
COX-2	: Enzyme cyclo-oxygénase-2
CYP450	: Cytochrome P450
DCI	: Dénomination commune internationale
DHA	: Acide docosahexaénoïque
DMI	: Dépression-manie-intervalle libre
DSM	: Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
ECA	: Epidemiologic catchment area= centre d'épidémiologie
ECG	: Electrocardiogramme
ECT	: Electroconvulsivothérapie
EDM	: Episode dépressif majeur
EPA	: Acide eicosapentaénoïque
FAB	: Les anticorps spécifiques contre la digoxine
FFT	: Family focused therapy
GABA	: Acide gama-amino-butirique
GSK3	: Glycogène synthétase kinase 3
HAS	: Haute autorité de santé
HDAC	: Histone désacétylase
HDRS	: h.d. rating scale= echelle de mesure de la depression de hamilton
HPST	: Hopital, patient, santé, territoires
ICG	: International consensus group

IEC	: Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IL-1	: Interleukine-1
IMAO	: Inhibiteur de la mono-amine oxydase
IMP	: Inositol mono-phosphate
IP6	: Inositol hexaphosphate
IRS	: Inhibiteur de la recapture de la sérotonine
IRSNA	: Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
ISRS	: Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
Li	: Lithium
MDI	: Manie-dépression-intervalle libre
NFS	: Numération formule sanguine
NHMRC	: National health and medical research council
NICE	: National institute of clinical excellence
NO	: Dérivé oxydé
NOS	: Not other-wise specified = non spécifique
NSC	: Noyaux suprachiasmatiques
OMS	: Organisation mondiale de la santé
Pbo	: Placebo
PGE2	: Prostaglandine E2
PKC	: Protéine kinase C

REP	: Rapport érythro-plasmatique
RR	: Risque relatif
RTMS	: Stimulation magnétique trans-cranienne répétitive
SAD	: Seasonal affectif disorder = trouble affectif saisonnier
SB	: Butyrate de sodium
SCP	: Stimulation cérébrale profonde
SH	: Stabilisateur de l'humeur
SV2A	: Système vésiculaire 2A
TCC	: Thérapie cognitivo-comportementale
TIPARS	: Thérapie inter-personnelle et d'aménagement des rythmes sociaux
TP	: Temps de prothrombine
TSH	: Thyroid stimulating hormone
T$\frac{1}{2}$	: Temps de demi-vie
T3	: Tri-iodotyronine = hormone thyroïdienne
T4	: Tétra-iodotyronine = hormone thyroïdienne
WFSBP	: World federation of societies of biological psychiatry
YMRS	: y.m. rating scale= echelle de mesure de la manie de young

Sommaire

Chapitre I.	Introduction.....	1
Chapitre II.	Epidémiologie.....	4
Chapitre III.	Histoire des traitements des troubles bipolaires.....	9
Chapitre IV.	Classifications des troubles bipolaires.....	13
Chapitre V.	Clinique des troubles bipolaires.....	19
I.	Définition :	21
II.	Les différents types d'épisodes :	22
1.	Manie :	22
1.1.	Épisode maniaque :	22
1.2.	Formes symptomatique :	25
1.2.1.	Etat hypomaniaque :	25
1.2.2.	État mixte :	27
1.3.	Autres formes symptomatiques :	29
1.4.	Formes étiologiques :	30
2.	Dépression	31
2.1.	Episode dépressif :	31
2.2.	Formes cliniques :	35
3.	Autres manifestations cliniques du trouble bipolaire :	36
III.	Les différentes formes des troubles bipolaires :	38
1.	Trouble bipolaire de type I :	38
2.	Trouble bipolaire de type II :	39
3.	Trouble cyclothymique :	41
4.	Trouble bipolaire non-spécifié :	42
4.1.	Les formes brèves récurrentes :	43
4.2.	Formes évolutives :	45
4.3.	Formes cliniques selon l'âge de début :	48
4.4.	Formes cliniques en fonction du sexe :	48
IV.	Age de début, évolution et complications :	49
1.	Âge de début :	49
2.	Évolution :	49

3. Complications :	51
V. Comorbidité :	52
VI. Étiopathogénie :	54
Chapitre VI. Les traitements qui existent.....	56
I. Le lithium :	57
1. Mécanismes d'action :	57
1.1. Cascades de signalisation :	57
1.2. Régulation génique :	60
1.3. Modifications cérébrales (volumes, myélinisation et densité) :	61
1.4. Propriétés immunitaires :	63
1.5. Mécanismes impliqués dans la prévention du risque suicidaire:	65
2. Indication :	66
3. Pharmacocinétique :	71
4. Effets indésirables :	72
5. Les contre-indications :	74
II. Les anticonvulsivants :	76
1. Mécanismes d'action :	76
2. Indication :	79
2.1. Valproate :	79
2.2. Carbamazépine :	79
2.3. Lamotrigine :	80
3. Effets indésirables :	84
3.1. Valproate :	84
3.2. Carbamazépine :	84
3.3. Lamotrigine :	85
4. Contre-indication :	86
4.1. Valproate :	86
4.2. Carbamazépine :	87
4.3. Lamotrigine :	90
III. Les antipsychotiques atypique :	91

1. Mécanisme d'action des antipsychotiques :	91
1.1. Antipsychotiques de première génération :	91
1.2. Antipsychotiques de seconde génération (AP2G) ou Antipsychotiques atypiques (APA) :	94
2. Indication des antipsychotiques :	97
2.1. Antipsychotiques conventionnels dans les troubles bipolaires : quelles preuves ?	97
2.2. Antipsychotiques de seconde génération dans les troubles bipolaires : quelles preuves ?	99
3. La pharmacocinétique :	109
4. Les effets indésirables des antipsychotiques :	112
4.1. Effets indésirables neurologiques centraux :	113
4.2. Effets indésirables périphériques :	114
4.3. Effets indésirables métaboliques :	115
4.4. Effets indésirables cardiovasculaires :	115
4.5. Effets indésirables hématologiques :	116
4.6. Effets indésirables dermatologiques	116
4.7. Effets indésirables ophtalmologiques Les principaux effets indésirables des antipsychotiques atypiques :	116
5. Les contre-indications des antipsychotiques :	117
Chapitre VII. Les médicaments hors AMM et les recherches en cours	120
I. Les anticonvulsivants :	121
1. L'oxcarbazépine :	121
2. Le topimaraté :	122
3. Les benzodiazépines :	124
4. La prégabaline :	124
II. Antidépresseurs :	127
III. Les antipsychotiques :	128
1. La paliperidone :	128
2. La cariprazine :	128
3. La lurasidone :	129

4. L'asenapine :	129
5. L'aripiprazole :	129
IV. Dextromethorphan :	130
V. Memantine :	131
VI. Cytidine et acides gras oméga 3 :	131
VII. Taurine :	132
VIII. Les anticorps spécifiques contre la digoxine (FAB) :	132
IX. L'armodafinil :	132
X. Les Essais cliniques en cours dans le traitement de maintenance du trouble bipolaire : ...	133
1. Inositol Hexaphosphate (IP6):	133
2. ELND005 (Scyllo - Inositol) :	133
3. Ramelteon :	133
4. Les Études précliniques pour la thérapie d'entretien pour le trouble bipolaire :	134
5. CK01 :	134
6. Ebselen :	134
7. Peptide TAT – KLCpCDK :	135
8. Cpd-60 :	135
9. Butyrate de sodium (SB) :	135
Chapitre VIII. Protocoles thérapeutiques	136
I. Recommandations professionnelles les plus récentes : des consensus et des Divergences	138
1. Généralités :	138
2. Dernières recommandations professionnelles :	139
2.1. Dans les phases maniaques, hypomaniaques ou mixtes :	143
2.2. Dans la dépression bipolaire :	145
2.3. Dans le traitement prophylactique des récurrences :	148
II. En pratique : bien loin des recommandations théoriques :	153
1. La polythérapie : « l'obligation »	153
2. Antidépresseurs : des consensus et des controverses :	155

3. Vers une prise en charge individualisée :	160
Chapitre IX. La prise en charge non pharmacologiques.....	166
Chapitre X. Conclusion.....	176
Chapitre XI. Résumés	184
Chapitre XII. Bibliographie	188

Chapitre I : Introduction

Le trouble bipolaire est une maladie psychiatrique chronique et récurrente, de présentation clinique et d'évolution très variables, débutant majoritairement chez l'adolescent et l'adulte jeune. [93]

Il s'agit d'un trouble de l'humeur alternant épisode(s) maniaque(s) ou hypomaniaque(s) et épisode(s) dépressif(s) avec des intervalles de rémission. [93]

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

Malheureusement, Il s'écoule en moyenne 10 ans entre le début de la maladie et l'instauration d'un traitement adapté. D'où l'importance de la mobilisation de tous les professionnels de la santé : psychiatres, psychologues, et médecins généralistes afin d'assurer un dépistage précoce de cette maladie, sans oublier de sensibiliser la population générale : parents et enseignants afin de noter toute variation de l'humeur chez les adolescents. [1]

Ce travail commence par présenter les connaissances cliniques actuelles sur les troubles bipolaires chez l'adulte. Il vise essentiellement à présenter les possibilités de prises en charge pharmacologiques actuelles, les médicaments hors AMM ainsi qu'une analyse de différents protocoles thérapeutiques. Sans oublier de citer les possibilités de prise en charge non pharmacologiques.

Chapitre II : Epidémiologie

L'épidémiologie des troubles bipolaires a été longtemps limitée à celle de la psychose maniacodépressive, avec un taux de prévalence de 1 %.

Le champ des troubles bipolaires s'est considérablement élargi, intégrant à la fois :

- Les troubles bipolaires de type I,
- Les troubles bipolaires de type II,
- Les troubles cyclothymiques,
- Les troubles bipolaires non spécifiques NOS (not other-wise specified) :

Et plus récemment les formes brèves récurrentes :

- Les tempéraments Cyclothymiques,
- Les tempéraments hyperthymiques,
- Les tempéraments dysthymiques,
- Les tempéraments subaffectifs,
- Les tempéraments irritables. [94]

Les formes évolutives,

Les formes cliniques selon l'âge de début,

Les Formes cliniques en fonction du sexe.

L'enquête américaine historique ECA (Epidemiologic Catchment Area), portant sur une population générale de 18252 personnes a obtenu les résultats suivants :

Les taux de prévalence sur la vie entière des épisodes maniaques (type I) sont à 0,8%; les taux de prévalence sur la vie entière des épisodes hypomaniaques (type II) sont à 0,5 % et les taux de prévalence sur la vie entière des symptômes maniaques et hypomaniaques sub-syndromiques sont à 5,1 % [93]

Le sex-ratio du trouble bipolaire se situe autour de 1 (autant d'hommes que de femmes atteints). [5] Ceci est particulièrement vrai pour le trouble bipolaire de type I, par contre il semblerait – comme pour le trouble unipolaire – que le trouble bipolaire de type II concerne plus de femmes que d'hommes. [5]

L'âge de début est précoce. Cette pathologie touche fréquemment l'adolescent et l'adulte jeune avec un âge moyen de 18 ans pour le type I et de 20 ans pour le type II. [5]

Le statut social et le lieu de résidence n'ont pas d'impact sur la proportion des patients bipolaires, Ce point est important à souligner car on a longtemps pensé que le trouble bipolaire concernait essentiellement les classes sociales favorisées. Par contre, en termes de répercussions sur le pronostic, les classes défavorisées ont une évolution plus mauvaise de leur maladie : impact financier plus marqué (chômage, endettement suite à des achats pathologiques), souvent suivi par le départ du conjoint. [4]

Donc les conséquences sur la vie socioprofessionnelle et familiale sont majeures : la moitié aux deux tiers des patients divorcent, un tiers est au chômage, indépendamment de ceux qui se trouvent en situation d'échec scolaire ou d'interruption de travail, plus de la moitié sont confrontés à des difficultés financières. Un quart des patients ont été confrontés à des actes médico-légaux. [93]

Le coût annuel de cette maladie est évalué à 7 300 €/patient [93]

Le risque d'être malade est de 10% quand les parents de premiers degrés sont atteints, preuve d'une base génétique transmissible, corroborée par les études de jumeaux et d'adoption. [1] Cependant, cette transmission n'est pas de 100% mais de 40 à 70%, laissant sous-entendre l'existence d'autres facteurs de vulnérabilité, notamment environnementaux. Ainsi, un mauvais développement psychoaffectif dans l'enfance (traumatisme familial, deuil précoce, maltraitance) ou, plus tard, l'occurrence de difficultés socio-professionnelles ou d'événements stressants sont des facteurs de risque d'apparition d'un trouble bipolaire ou de ses récurrences. [1]

Selon les études internationales, la prévalence du trouble bipolaire, dans sa forme typique (plus simple à étudier car plus caractéristique que les autres formes), se situe autour de 1% (entre 0,1 et 1,7% pour certains , 0,6 et 1,6% pour d'autres) dans la population générale. [5]

La prévalence est très variable selon les paramètres que l'on prend en considération. Ainsi, si l'on ne s'intéresse pas seulement au trouble bipolaire de type I, mais que l'on élargit aux formes atténuées, on trouve une prévalence située entre 3 et 5% [4], allant parfois jusqu'à 8 voire 12% de la population générale selon les études et les auteurs. [6]

Les variations de prévalence s'expliquent par de nombreux facteurs :

- L'hétérogénéité des critères de définition des troubles bipolaires
- L'extension des critères diagnostiques (par exemple : durée seuil des épisodes : ≥ 4 jours pour l'hypomanie dans le DSM-IV et ≥ 2 jours dans les enquêtes européennes.)

- L'expertise des enquêteurs : cliniciens ou évaluateurs non cliniciens
- Les instruments d'hétéro-évaluation utilisés
- La sélection et la taille de la population.
- Le nombre d'interviews.
- Le moment de l'interview : pendant ou loin de l'épisode dépressif.
- Les informations obtenues de l'entourage.

A ceux-ci s'ajoutent également la région où l'étude est menée (si, en Europe, aux États-Unis et en Asie, les chiffres sont à peu près équivalents, en Afrique du Nord et au Moyen-Orient, la prévalence est plus élevée) [5], le taux de réponses aux différentes études (il semble logique que plus l'échantillon est restreint – et donc peu représentatif de la population – plus la prévalence est basse, et inversement). [5]

*Chapitre III : Histoire des
traitements
des troubles bipolaires*

Les traitements communément utilisés dans la prise en charge des troubles bipolaires sont le lithium, les anticonvulsivants et les antipsychotiques.

La première publication au sujet de l'utilisation du lithium date de 1859, et concerne le traitement de la maladie goutteuse. [62] Il faut attendre 1949 pour que John Cade, médecin australien, publie un article démontrant l'efficacité du lithium dans l'épisode maniaque. [31] On considère cette publication fondatrice : le lithium représente le premier psychotrope de la psychiatrie moderne. [24] S'en suit toute une série de travaux (notamment en France) sur l'efficacité anti-maniaque du lithium, dont l'une des plus remarquables est menée par le Danois Mogens Schou en 1954. M. Schou souligne l'intérêt capital du suivi du taux sérique de lithium pour limiter les risques d'intoxication et rester dans la fenêtre thérapeutique, celle-ci étant très proche de la dose toxique. [24] A sa suite, d'autres études corroborent les résultats. [24] Le lithium obtient son AMM en France en 1972 dans le traitement des psychoses maniaco-dépressives, plus de vingt ans après la découverte de ses propriétés curatives et préventives [62], et son utilisation au long cours dans la prévention des récurrences bipolaires est approuvée en 1974 par la FDA. [39]

En 1966, P. Lambert et al observe de façon inattendue que les patients épileptiques placés sous valpromide (amide primaire du valproate de sodium) présentent une impulsivité, une irritabilité et une labilité de l'humeur nettement diminuées. [34] Deux ans plus tard, l'équipe fait part de sa découverte (à savoir, l'action favorable du valpromide sur une durée de six mois à deux ans sur l'évolution des patients bipolaires) au Congrès de Neurologie et de Psychiatrie de langue française et ouvre ainsi une nouvelle dimension thérapeutique : l'utilisation des anticonvulsivants dans la maladie maniacodépressive débute. [34]

De nombreuses molécules ont été testées dans le cadre de la maladie bipolaire : au final, il en ressort que certaines présentent une meilleure efficacité que d'autres. [34] La carbamazépine, le valproate de sodium et la lamotrigine ont toutes trois une efficacité démontrée dans le trouble bipolaire, soit dans le traitement curatif des épisodes aigus, soit en prophylaxie. [23]

Au début des années 1950, il a été découvert par hasard que la chlorpromazine, une molécule antihistaminique, provoquait également des effets antipsychotiques chez l'animal. Rapidement, des études ont été menées – toujours sur l'animal – et ont montré que la chlorpromazine, mais également tous les autres agents avec un noyau phénothiazine, entraînaient un état de « neurolepsie », expliquant que les antipsychotiques sont aussi appelés neuroleptiques. Cette action sur le comportement animal a ensuite poussé les chercheurs à expérimenter les molécules sur l'Homme, puis plus spécifiquement sur les patients schizophrènes. Les résultats montraient une efficacité semblable chez l'humain, avec apparition d'un ralentissement psychomoteur et d'un engourdissement des émotions et des affects. [48]

En 1957, P. Deniker et J. Delay proposent de définir les neuroleptiques (ou antipsychotiques « classiques », « conventionnels », « typiques », « de première génération ») par plusieurs points clés, qui sont toujours d'actualité. Toutes les molécules antipsychotiques présentent la capacité à produire cette altération psychomotrice (ralentissement psychique et indifférence émotionnelle, mais où la vigilance n'est pas altérée) et à réduire les symptômes psychotiques (angoisses, hallucinations, tableau autistique, qu'ils soient aigus ou chroniques) et les états d'excitation et d'agitation (agressivité, hostilité, excitation maniaque). [46]

Plus tard, dans les années 70, furent développés, à la suite de la clozapine, les premiers antipsychotiques de seconde génération (AP2G), dits aussi « atypiques » en comparaison aux premières molécules utilisées et à leur profil d'action. [48]

Chapitre IV : Classifications des troubles bipolaires

A l'heure actuelle, on dispose de deux classifications psychiatriques officielles, représentant le consensus actuel sur les connaissances en santé mentale : le DSM (Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles mentaux), proposé par l'APA (*American Psychiatric Association*), et la CIM (Classification Internationale des Maladies) proposée par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). [94]

Le DSM en est actuellement à sa 5^{ème} édition, en sachant que les 4 éditions précédentes ont donné lieu à des textes révisés. La CIM, quant à elle, a été éditée dix fois, la 11^{ème} édition ayant été achevée en 2015 et nécessitant l'approbation de l'Assemblée générale de l'OMS avant sa publication, qui se fera entre 2016 et 2018. [96]

Le tableau ci-dessous représente les critères des troubles bipolaires selon le DSM-5.

Tableau 1 : Les critères des troubles bipolaires selon le DSM-5. [96]

	Trouble bipolaire de type I	Trouble bipolaire de type II	Trouble cyclothymique
Critères majeurs de l'épisode maniaque : ▪ Humeur exaltée ou irritable ▪ Hyperactivité ▪ Estime de soi surélevée ▪ Troubles du sommeil : besoin de dormir ▪ Logorrhée ▪ Trouble de l'attention ▪ trouble du comportement (surtout si comorbidité)	+ Dirigée vers un but + + + + + +	Souvent irritable + + + + + +	+ + + + + + +
Critères majeurs de l'épisode dépressive : ▪ Humeur dépressive ▪ Anhédonie ▪ Agitation ou inhibition ▪ Idées suicidaires ▪ Anorexie / boulimie ▪ Insomnie/hypersomnie ▪ Fatigue ▪ Trouble de concentration ▪ Sentiment de culpabilité		+	

Sévérité +durée des épisodes : (hypo) maniaque ▪ Nombre de symptômes ▪ Durée de l'épisode ▪ Retentissement fonctionnel - Episode dépressive ▪ Nombre de symptômes ▪ Durée de l'épisode - Fréquence des épisodes	maniaque 3-4 symptômes >7 jours grave Hospitalisation >5 symptômes 2 semaines ≥ 1 épisode maniaque	Hypomaniaque 3-4 symptômes 4-7 jours Moins grave Pas d'hospitalisation >5 symptômes 2 semaines >1 épisode hypomaniaque + ≥1 épisode dépressif	Maniaque ≤ 3 symptômes < 4 jours Moins grave Pas d'hospitalisation ≤5 symptômes <2 semaines Alternance d'épisodes hypomaniaque et dépressif >2 ans (>1 an chez l'enfant et l'adolescent)
---	--	--	--

Notons que le DSM-5, qui se base sur une approche catégorielle – se rapprochant de la médecine classique et donc familière pour les cliniciens – propose également une approche dimensionnelle. [98] On entend par « dimensions » des aspects de la pathologie comme les intentions de suicide, l'anxiété, les troubles du sommeil. L'approche dimensionnelle consiste donc à évaluer la gravité de ces dimensions chez des sujets présentant une pathologie catégorisée, comme les troubles de l'humeur. [100] Des échelles de mesure permettent ainsi de déterminer les dimensions les plus perturbées pour un patient donné. [99]

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

Même si les classifications actuelles ne sont pas parfaites, du fait de la difficulté à cerner les catégories, ceci n'empêche pas de continuer à les développer en tant qu'outils utiles à la recherche clinique. Pour permettre de collecter de nouvelles informations (pour introduire des changements basés sur des preuves scientifiques), le DSM doit intégrer de nouvelles catégories et encourager l'enregistrement des données centrées sur le patient (ses plaintes, en essayant de ne pas trop coller aux concepts diagnostiques). Le but, à terme, est d'éviter les faux-négatifs, même si les causes sont multifactorielles et – vu l'état actuel des connaissances – plutôt arbitraires. [101]

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

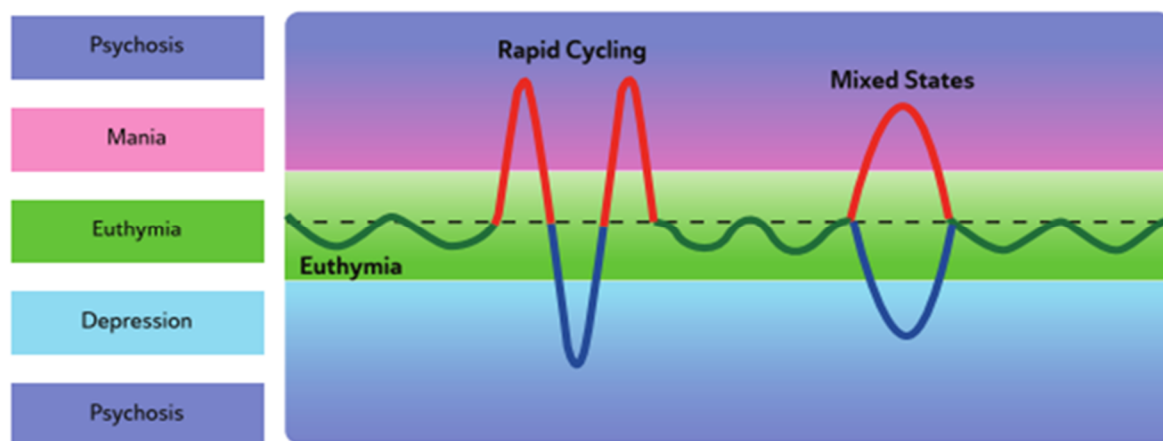
La comparaison entre le DSM-5 et la CIM-11 n'est pas encore possible mais on peut d'ores et déjà dire que les classifications auront toutes deux subi un remaniement profond de leur méta-structure, avec, notamment, une plus grande importance accordée à l'approche dimensionnelle. Ceci s'explique bien entendu par l'étroite collaboration qui réunit désormais les équipes de l'OMS et de l'APA lors de la rédaction des révisions des Classifications. [97]

Chapitre V : Clinique des troubles bipolaires

Les troubles bipolaires constituent des pathologies extrêmement hétérogènes dans leurs expressions cliniques et leurs modalités évolutives avec une fréquence très élevée de comorbidités. Ils appartiennent à la catégorie des troubles de l'humeur au même titre que les troubles unipolaires (ou dépressifs récurrents), les troubles dysthymiques et cyclothymiques. Ils ont récemment été individualisés dans une catégorie à part entière dans le DSM-5.

La figure suivante représente les différents états thymiques de la normale à la pathologie :

Figure 1 : les différents états thymiques. [93]



I. Définition :

Le trouble bipolaire représente un ensemble de troubles de l'humeur et se traduit par l'alternance d'épisodes maniaques ou hypomaniaques (exaltation de l'humeur et des épisodes dépressifs majeurs ou mineurs avec des intervalles de rémission. [93] 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 de l'humeur isolé (phase maniaque ou hypomaniaque) permet à elle seule de diagnostiquer le trouble bipolaire. 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. [1]

Ces phases paroxystiques affectent l'humeur du sujet, et l'une des caractéristiques principales du trouble bipolaire reste la très grande labilité de l'humeur : le patient pourra être à la fois 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. [1]

II. Les différents types d'épisodes :

Le trouble bipolaire se caractérise par une alternance d'épisodes maniaques et dépressifs dont les expressions varient en fonction de l'intensité, la durée et les caractéristiques cliniques.

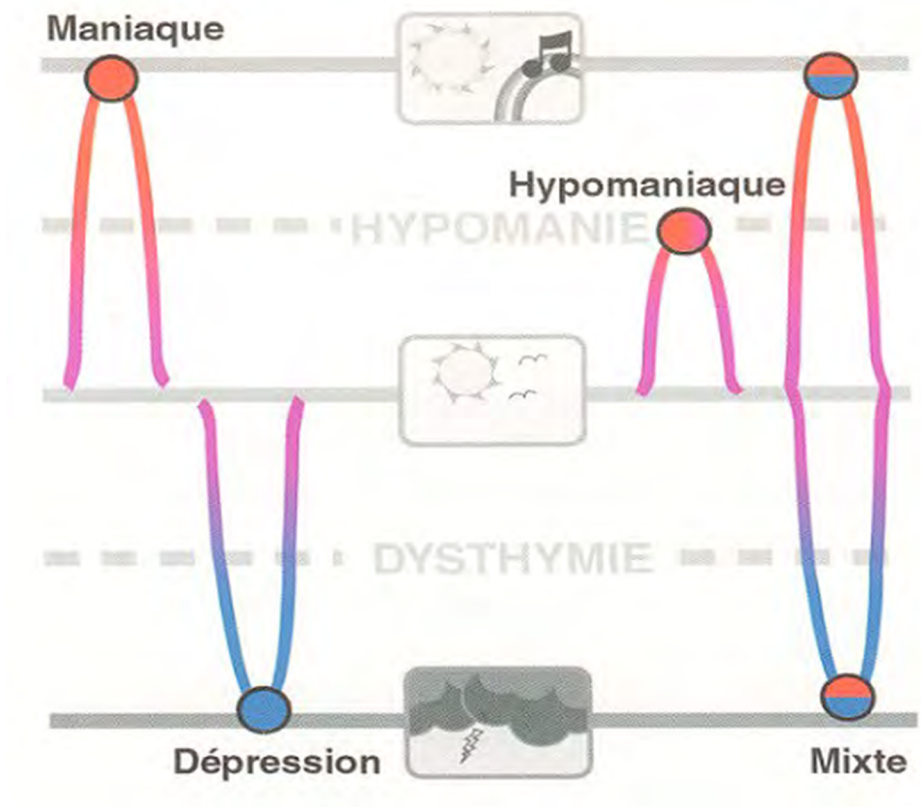


Figure 2 : Les différents épisodes thymiques. [102]

1. Manie :

1.1. Épisode maniaque :

L'épisode maniaque est fondamental dans la maladie bipolaire puisque sa présence définit le trouble bipolaire de type I. [13]

La manie se caractérise par une élévation anormale et persistante de l'humeur pendant au moins une semaine et associe euphorie et/ou irritabilité, enthousiasme permanent, tachypsychie (accélération des idées) et exaltation affective ainsi qu'une hyperactivité physique. La manie peut présenter également une fuite d'idée et une distractibilité. [15; 93]

Parallèlement, il existe une augmentation de l'estime de soi, pouvant aller jusqu'à des idées mégalomaniaques. L'hyper-sensorialité est aussi fréquemment associée au tableau clinique. Le patient perçoit avec plus d'acuité les couleurs, les sons, les odeurs, les goûts, les sensations. [93]

Enfin, l'expression verbale est caractérisée par une logorrhée qui peut être associée à une graphorrhée. [93]

Ces troubles ont des conséquences majeures et dommageables sur les plans affectif, familial, social et professionnel. Il existe un état de désinhibition qui s'exprime dans les champs de la vie professionnelle, affective, sexuelle et sociale résultant ainsi à un comportement excessif.

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. [13]

Outre ce tableau clinique, d'autres composantes sont associées : [13]

- le dérèglement émotionnel : traduit par une grande versatilité de l'humeur
- des caractéristiques psychotiques : hallucinations, délires et mégalomanie;

- des troubles cognitifs : un trouble du jugement et un manque 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. [16]

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. [16]

La manie mixte ou dysphorique, associe, concomitamment aux composantes euphoriques, au moins deux symptômes du tableau dépressif. [13] Elle serait plus fréquente chez les femmes. [16]

La manie irritable, où le sujet est hostile, menaçant, soupçonneux , et colériques. Elle survient plus volontiers sur un terrain prémorbide irritable. [16]

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. [13] 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). [16]

1.2. Formes symptomatique :

1.2.1. Etat hypomaniaque :

Il présente les mêmes caractéristiques que l'état maniaque, mais les symptômes sont moins nombreux, moins intenses et moins invalidants. Le diagnostic d'un état hypomaniaque peut se poser lorsque les symptômes persistent au moins 4 jours (critère du DSM).

L'état hypomaniaque passe très souvent inaperçu lors de l'interrogatoire du patient sur son histoire et ses antécédents. Il peut inaugurer un épisode maniaque caractérisé, précéder ou succéder à un épisode dépressif et être confondu avec la période d'intervalle libre, où l'euphorie peut être confondue avec le bien-être secondaire à la disparition des éléments dépressifs.

La réduction du temps de sommeil, la multiplication des projets, l'absence de fatigabilité, une sociabilité inhabituellement familière, avec une plus grande facilité de contact, une augmentation de l'activité, une distractibilité, une surestimation de son image et une surconsommation d'alcool et de tabac, constituent des éléments d'orientation diagnostique.

L'interrogatoire de l'entourage prend toute son importance. Il permet de retrouver l'existence d'une cassure par rapport à l'état antérieur, à savoir des troubles du comportement, des propos inhabituels et un changement de l'humeur. [93]

Donc, L'hypomanie, ou « manie atténuée », présente les mêmes critères diagnostiques que la manie, mais avec une intensité moindre. [18]

Tableau 2: Définition d'un épisode hypomaniaque. [16]

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

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 [18]

Enfin, l'Épisode hypomaniaque :

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

1.2.2. État mixte :

L'état mixte tel qu'il est défini classiquement se caractérise par l'intrication de symptômes maniaques et dépressifs. Il est difficile à distinguer de l'état maniaque où l'on retrouve une labilité de l'humeur. La justification de son individualisation repose sur le risque suicidaire élevé, le recours à des mesures thérapeutiques spécifiques dont l'exclusion des antidépresseurs en l'absence d'un traitement régulateur de l'humeur.

Six formes d'états mixtes peuvent être décrites avec un moins bon pronostic que les formes typiques, des hospitalisations plus longues et fréquentes. Selon la CIM-10, l'état mixte se caractérise par la présence de symptômes hypomaniaques, maniaques ou dépressifs, intriqués ou alternant rapidement sur une durée de deux semaines. [93]

L'hétérogénéité des définitions témoigne de la difficulté à caractériser ce trouble. Il existe en réalité une confusion fréquente entre manie mixte, dépression mixte, état mixte, manie dysphorique et dysphorie. Ces états restent encore mal délimités et peu connus. Donc, Par états mixtes, on entend un ensemble de tableaux cliniques où s'entremêlent des symptômes des deux pôles thymiques. [17; 3]

On distingue classiquement la manie dysphorique de la dépression mixte. Les dépressions mixtes ou agitées se définissent par l'existence d'un épisode dépressif majeur (EDM) avec deux des trois manifestations suivantes : agitation motrice, agitation psychique ou tension interne excessive, pensées rapides. [93] L'hyper-expressivité et les plaintes peuvent faire évoquer à tort un trouble névrotique. Il peut exister une augmentation de la libido.

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). [19] 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. [19]

- 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.

Compte tenu de ces résultats, et du fait du diagnostic différentiel compliqué entre les épisodes thymiques (maniaque pur versus mixte notamment), le DSM-5 a modifié la classification. [25] L'état mixte comme syndrome thymique indépendant a disparu.

Désormais, la mixité devient une spécification des épisodes maniaque, hypomaniaque et dépressif (on parle donc de manie mixte et de dépression mixte) dès lors qu'au moins trois symptômes de polarité opposée à l'humeur dominante sont présents (*figures 3 et 4*). [16; 45]

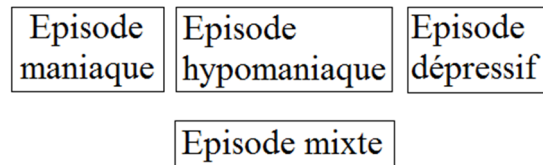


Figure 3 : L'état mixte comme épisode indépendant. [95]

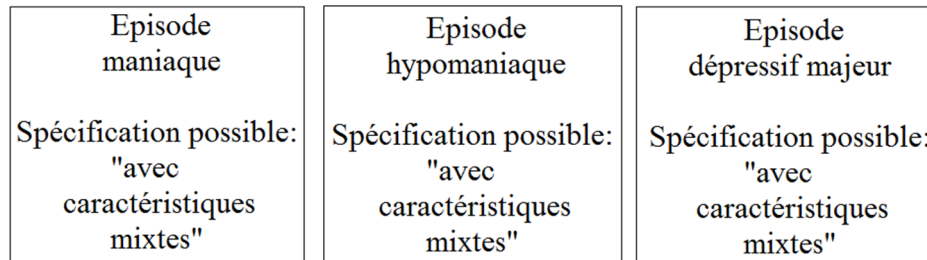


Figure 4 : Apparition d'une nouvelle spécification ; disparition de « l'épisode mixte ».
[95]

1.3. Autres formes symptomatiques :

Il existe différentes expressions symptomatiques :

- aiguës (avec une agitation marquée, des comportements violents, des réactions clastiques),
- confuses (avec une activité onirique, des troubles cognitifs marqués, une désorientation dans le temps),
- hallucinatoires (avec le plus souvent des hallucinations auditives et visuelles), délirantes (où l'on retrouve des thèmes de mégalomanie, persécution, mystiques, politiques, érotiques, etc.). Le plus souvent, le contenu du délire est congruent à l'humeur, c'est-à-dire que les thèmes sont en rapport avec les idées de grandeur et l'humeur expansive. [93]

1.4. Formes étiologiques :

Dans la majorité des cas, l'épisode maniaque s'inscrit dans le cadre évolutif d'un trouble bipolaire ; cependant il existe des états maniaques secondaires à des causes organiques :

- neurologiques (tumeurs cérébrales, lésions vasculaires, traumatismes crâniens, etc.),
- endocriniennes (hyperthyroïdie, syndrome de Cushing), infectieuses (encéphalopathies virales ou parasitaires),
- dégénératives (sclérose en plaques, démences fronto-temporales, maladie de Parkinson, chorée de Huntington, etc.),
- métaboliques (hémodialyse), post chirurgicales, iatrogènes.

Les manies secondaires à l'usage de toxiques (cocaïne, amphétamine, alcool) ou de certains médicaments (corticoïdes, antipaludéens, antiviraux, antidépresseurs, etc.) sont fréquentes.

Les caractéristiques qui permettent de différencier les manies secondaires des manies primaires sont le lien temporel entre l'atteinte organique ou la prise de médicament et l'apparition de la manie, l'absence d'antécédents familiaux et personnels de troubles de l'humeur et l'âge de début tardif (La survenue d'un épisode maniaque après l'âge de 50 ans fait rechercher systématiquement une étiologie organique). [93]

Néanmoins, l'apparition de la manie secondaire peut être facilitée par des facteurs prédisposants (génétique ou environnementaux) ou déclenchés par la situation de stress liée à la pathologie somatique. La recherche d'une étiologie organique en cas d'apparition (ou de récurrence) tardive devrait être systématique en raison des enjeux cliniques et thérapeutiques. [93]

2. Dépression

2.1. Episode dépressif :

Il se définit selon les mêmes modalités qu'un état maniaque, en regroupant trois types de symptômes : l'humeur triste ou tonalité triste des affects et/ou la perte d'intérêt ou de plaisir pour toutes les activités, des idées tentatives de suicide, le ralentissement idéique, le ralentissement moteur auxquels peuvent s'ajouter des manifestations physiques dont les modifications des conduites alimentaires et les perturbations du sommeil. [93]

L'humeur est triste, sans espoir, sans courage. Elle peut se percevoir sur le faciès et dans le comportement. À l'extrême, elle peut ne pas être ressentie par le sujet qui décrit un sentiment de vide ou d'anesthésie affective douloureuse. L'irritabilité est fréquente et s'exprime sous la forme de crises de colère ou de sentiments de frustration démesurés par rapport à des événements mineurs. La perte d'intérêt et de plaisir est pratiquement toujours présente. Elle est ressentie plus ou moins globalement. Le pessimisme est associé à un défaut d'anticipation. Le sujet se trouve dans l'incapacité de se projeter dans le futur. Il existe fréquemment des idées de dévalorisation, de culpabilité, d'incapacité, d'inutilité, voire des idées ou des tentatives de suicide. Cet état de tristesse peut s'accompagner d'angoisses plus ou moins envahissantes.

L'altération des processus cognitifs peut être également très marquée et s'apparente à un ralentissement et une pauvreté du contenu idéique, entraînant des difficultés de concentration, de compréhension, d'attention, de mémorisation. Cela renforce la mésestime de soi éprouvée par le patient. La communication avec l'autre est difficile voire impossible et le patient se décrit comme « décalé » dans ses relations interpersonnelles. [93]

La composante motrice et motivationnelle constitue le troisième volet fondamental de la dépression. L'aspect du patient est contaminé par ce ralentissement qui se traduit par l'appauvrissement des gestes et de la mimique. La démarche est ralentie. Le patient reste le plus souvent prostré au fond de son lit et se plaint d'une grande lassitude.

Dans ce contexte, il est facile de concevoir que les activités les plus élémentaires comme s'habiller ou se laver ne sont réalisées qu'au prix d'efforts considérables voire impossibles à effectuer. À un degré moindre, les patients se plaignent d'une asthénie, d'une plus grande fatigabilité ou encore d'une difficulté à initier les activités.

Cet état de fatigue est non amélioré par le repos et souvent à son acmé le matin. Cette Asthénie est perçue par le patient comme une fatigue psychique, un état d'aboulie. La volonté est absente et ne lui permet plus d'agir. Cette perte de motivation est liée à la composante émotionnelle, la perte du plaisir entravant la capacité des sujets à élaborer Et concrétiser des projets.

À cette symptomatologie, s'ajoutent des perturbations somatiques à type de perte d'appétit avec, pour conséquence fréquente, une perte de poids ou au contraire une tendance à l'hyperphagie. [93]

Il existe aussi fréquemment des troubles du sommeil. L'insomnie peut se caractériser par des difficultés d'endormissement, un sommeil haché avec de multiples réveils au cours de la nuit ou un réveil précoce, avec, très souvent dans ce cas, une recrudescence de l'anxiété et une majoration de la symptomatologie dépressive. Cet état est handicapant et a un retentissement sur la vie familiale, professionnelle et sociale du sujet.

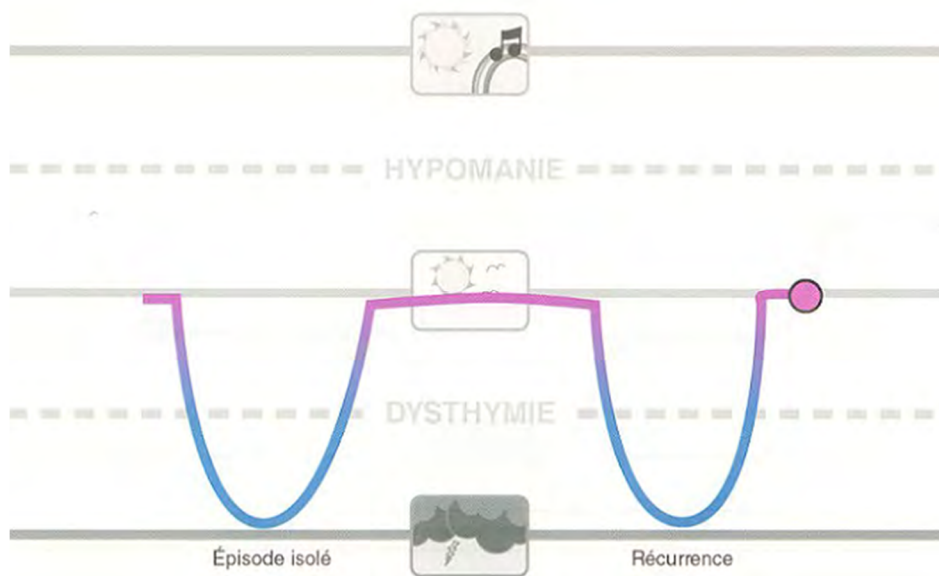


Figure 5 : Trouble dépressif majeur, épisode unique ou récurrent. [39]

L'épisode dépressif majeur est un tableau clinique de polarité opposée à celle de la manie. [1] Le symptôme principal est l'humeur dépressive (tristesse – de la morosité à la douleur morale intense –, sentiment de « vide », découragement) ou la perte d'intérêt pour quasiment toutes les activités sur une durée d'au moins deux semaines. [3]

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

Tableau 3 : Critères diagnostiques de l'épisode dépressif majeur. [3]

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

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. [3]

2.2. Formes cliniques :

Les épisodes dépressifs, comme les épisodes maniaques, peuvent avoir différentes expressions symptomatiques :

La forme mélancolique, au sens classique du terme, est la plus sévère et représente une urgence en raison du risque suicidaire majeur. Outre le syndrome dépressif caractéristique, on relève des idées délirantes de culpabilité, d'indignité, de dévalorisation, d'incurabilité pouvant aller jusqu'à un syndrome de Cotard qui se caractérise par la présence d'idées de négation d'organe, de damnation, d'immortalité.

Parfois, la symptomatologie dépressive s'accompagne d'une confusion ou d'hallucinations. L'existence d'un épisode dépressif avec des idées délirantes et des éléments d'endogénéité (évolution en apparence spontanée, recrudescence matinale de la symptomatologie, inhibition psychomotrice, etc.) faisait poser le diagnostic de psychose maniacodépressive unipolaire. Cette dénomination n'est plus d'actualité aujourd'hui. Pourtant, dans notre pratique, il s'avère que ces formes présentent un risque important de récurrence avec une possible « bipolarisation ». Elles impliquent une surveillance étroite et des mesures thérapeutiques spécifiques en raison du risque suicidaire. [93]

3. Autres manifestations cliniques du trouble bipolaire :

Les premières manifestations cliniques du trouble bipolaire peuvent passer inaperçues. Lorsque la symptomatologie thymique est typique et évocatrice d'une bipolarité, l'accès aux soins, le diagnostic et la prise en charge ne seront pas problématiques. En revanche, le trouble bipolaire peut s'exprimer différemment et ne pas être reconnu d'emblée.

Cette Situation est malheureusement la plus fréquente. Certaines données épidémiologiques illustrent cette réalité : 9 ans d'évolution en moyenne avant que le diagnostic n'ait été posé correctement et qu'un traitement spécifique n'ait été mis en place, l'intervention de quatre à cinq médecins différents.

Il peut s'agir de symptomatologies tronquées, de conduites impulsives, d'alcoolisations périodiques, d'achats compulsifs, d'épisode délirant aigu, d'actes médico-légaux, de comorbidités qui masquent ou modifient la symptomatologie bipolaire. [93]

Une bipolarité devrait systématiquement être évoquée en cas d'abus de substances (40 à 60 % des troubles bipolaires), de troubles anxieux (trouble panique, anxiété généralisée, troubles obsessionnels compulsifs, etc.), de troubles des conduites alimentaires.

Dans ces différentes situations, l'enquête anamnestique et l'évaluation clinique permettront parfois de retrouver des indices en faveur d'une bipolarité (réactivité aux antidépresseurs : inefficacité, aggravation paradoxale, apparition de troubles du caractère et du comportement, virage de l'humeur). Outre la recherche de troubles thymiques, l'examen sera complété par la recherche d'antécédents familiaux de troubles thymiques, de suicide, de dépendance à des

toxiques, de troubles anxieux, d'antécédents personnels d'hyperactivité avec déficit de l'attention durant l'enfance, de dépression ou psychose du post-partum chez la femme, ainsi que des manifestations dépressives prémenstruelles.

Au terme de cette évaluation, un index de bipolarité peut être calculé. Il prend en compte les caractéristiques de l'épisode, l'âge de début, la réponse au traitement, la qualité des intervalles libres et l'évolution ainsi que l'existence ou non de troubles associés et les antécédents familiaux. [93]

III. Les 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. [14 ; 1 ; 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. [1]

Ces épisodes paroxystiques nécessitent une hospitalisation tant ils sont délétères sur le fonctionnement social, familial et professionnel du sujet. [1]

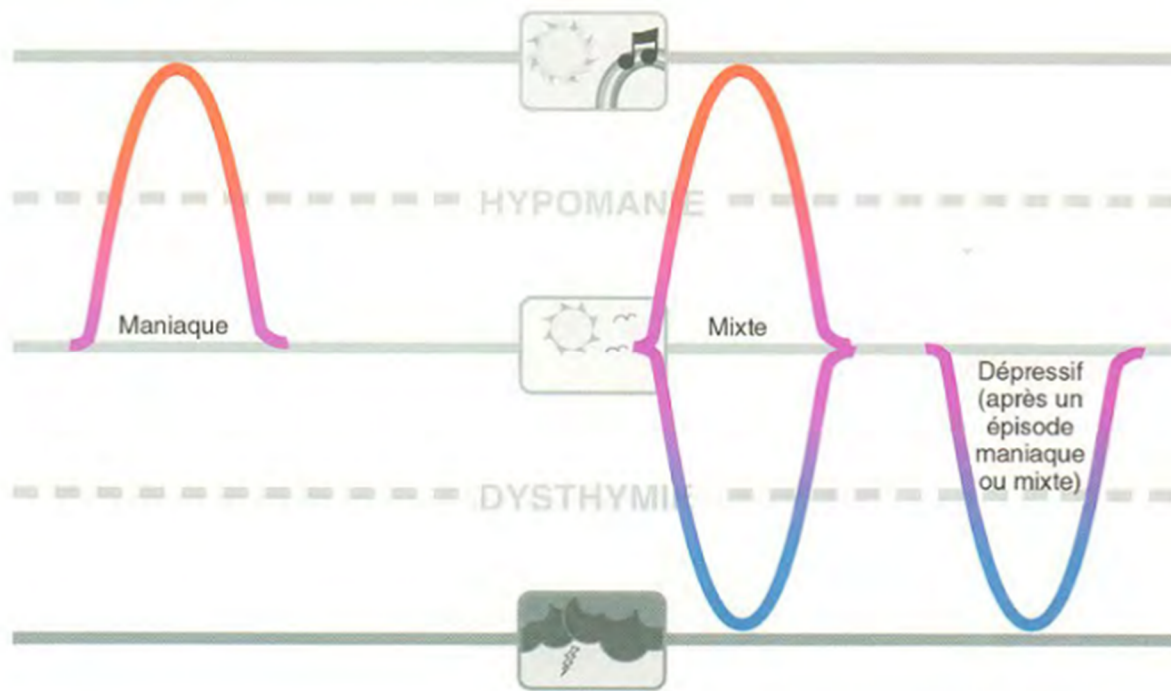


Figure 6 : Trouble bipolaire de type I. [21]

Selon le DSM-5, le trouble bipolaire de type I se caractérise par un ou plusieurs épisodes maniaques et des épisodes dépressifs d'intensité variable (le diagnostic peut être posé même en l'absence de trouble dépressif mais est répertorié dans « les autres troubles bipolaires spécifiés ») [108]

2. Trouble bipolaire de type II :

Le trouble bipolaire de type II se définit par l'existence d'un ou plusieurs épisodes hypomaniaques et Un ou plusieurs épisodes dépressifs caractérisés. La spécificité « avec caractéristiques Mixtes » remplace les états mixtes des précédentes versions et est associée ou non aux Etats maniaques, hypomaniaques ou épisodes dépressifs caractérisés des troubles bipolaires I et II. [93]

3. Trouble cyclothymique :

Aux confins des troubles bipolaires se situent les troubles cyclothymiques qui se définissent par une succession, sur une durée minimale de 2 ans, de périodes d'hypomanie et de dépressions légères. Isolé par K.L. Kahlbaum en 1882, le trouble cyclothymique constitue une forme atténuée de trouble bipolaire. Donc 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. [14; 1; 3]

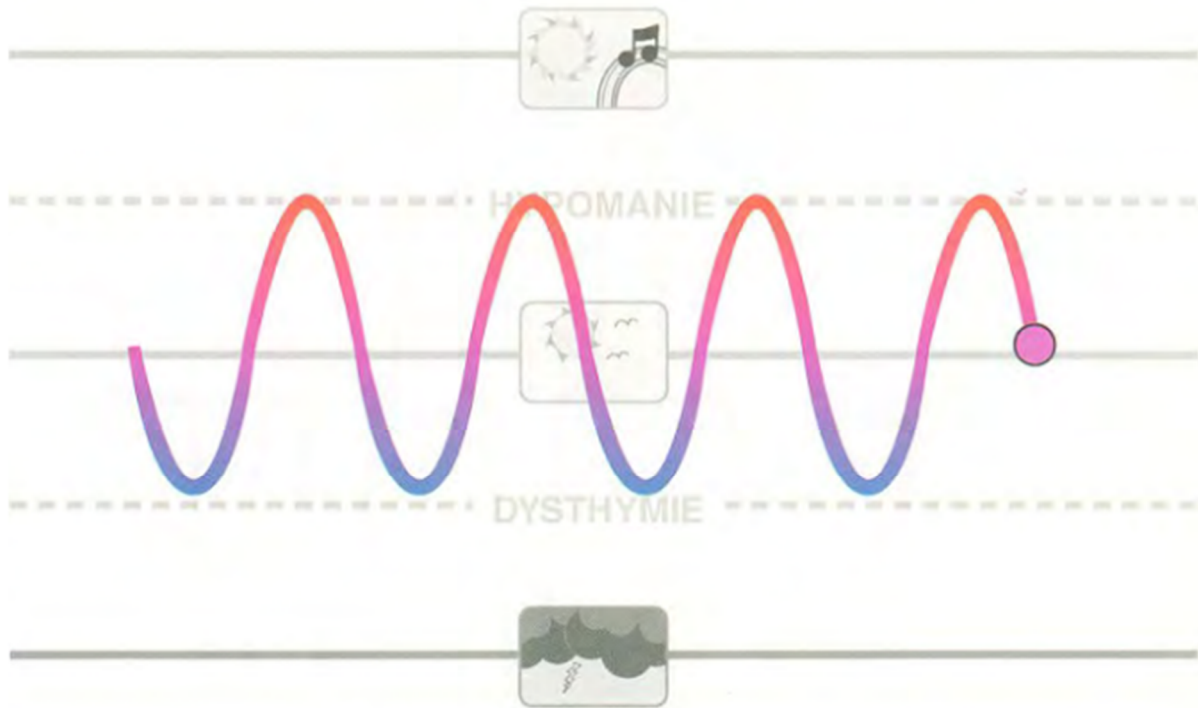


Figure 8 : Trouble cyclothymique. [21]

La prévalence des troubles cyclothymiques serait de 1% dans la population générale avec une prédominance féminine. Le début des troubles se manifesterait entre 15 et 25 ans. Il s'agit d'états subsyndromiques qui ne présentent ni les critères d'un épisode dépressif caractérisé ni ceux d'un épisode maniaque. Ces états sont le plus souvent subis par le patient qui n'en reconnaît pas le caractère pathologique et, de fait, n'accède pas aux soins.

Le caractère invalidant de ce trouble est néanmoins reconnu en raison de sa chronicité, en particulier sur les plans socioprofessionnel et familial. Les patients cyclothymiques, du fait des variations fréquentes et rapides de l'humeur, sont plus sensibles aux situations de stress et présentent des difficultés d'adaptation. L'évolution se fait dans un tiers des cas vers un trouble bipolaire de type II.

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. [14 ; 21]

Certains auteurs dont J. Angst et H. Akiskal ont proposé un élargissement du concept de trouble bipolaire, avec l'intégration de formes atténuées, tant dans leur intensité que leur durée, des tempéraments et troubles de la personnalité. Une subdivision en huit formes cliniques a été proposée par H. Akiskal et O.Pinto. Les différentes catégories de troubles qui appartiennent au spectre bipolaire ne justifient pas les mêmes mesures thérapeutiques et ne présentent pas les mêmes critères de gravité. L'individualisation de différentes formes cliniques présente un intérêt thérapeutique et pronostique %.

Donc Le champ des troubles bipolaires s'est considérablement élargi, intégrant à la fois :

- Les troubles bipolaires de type I
- Les troubles bipolaires de type II,
- Les troubles cyclothymiques
- Les troubles bipolaires NOS (not other-wise specified) :

Et plus récemment

1. Les formes brèves récurrentes :

- Les tempéraments Cyclothymiques,
- Les tempéraments hyper-thymiques,
- Les tempéraments dysthymiques,
- Les tempéraments subaffectifs,
- Les tempéraments irritables.

2. Les formes évolutives

3. Les formes cliniques selon l'âge de début

4. Les Formes cliniques en fonction du sexe [93]

4.1. Les formes brèves récurrentes :

a. Tempérament cyclothymique :

Il se distingue théoriquement du trouble cyclothymique par son aspect prémorbide. Il peut être interprété comme un état de vulnérabilité qui précéderait la pathologie de l'humeur. Il pourrait être déterminé génétiquement. Les caractéristiques comportementales décrites par H. Akiskal sont : une hypersomnie alternant avec un besoin réduit de sommeil, le repli introversif alternant avec une recherche sociale désinhibée, la restriction de la production

verbale alternant avec la logorrhée, les pleurs inexplicables alternant avec des plaisanteries et facéties excessives, l'irrégularité qualitative et quantitative marquée dans la productivité associée à des horaires inhabituellement élevés de travail. [93]

b. Le tempérament hyper-thymique :

Plus fréquemment retrouvé chez les leaders, les chefs d'entreprise, le tempérament hyperthymique se caractérise par une facilité de contact, des projets multiples, une combativité, une hyperactivité, un sommeil réduit, etc. Il est connu aussi sous la dénomination d'hypomanie constitutionnelle. Les principaux traits de personnalité hypomaniaque décrits par H.Akiskal sont la gaieté, l'optimisme, l'exubérance, l'impulsivité, la prodigalité, la naïveté, l'excès de confiance, l'avidité de contact, la chaleur, l'extraversion, l'intrusion, la désinhibition, la recherche de sensations, etc. [93]

c. Le tempérament dysthymique :

Le tempérament dysthymique ne devrait pas figurer dans le spectre des troubles bipolaires du fait de la permanence des éléments dépressifs.

d. La Forme sub-affective :

La forme subaffective se caractérise par la notion d'une inversion thymique sous antidépresseur.

e. Le tempérament irritable :

Le tempérament irritable se caractérise par une tendance à ruminer, broyer du noir, une critique excessive et permanente, des plaisanteries négatives, un obstructionnisme, une agitation dysphorique, une impulsivité et surtout une humeur changeante, irritable et colérique. [93]

4.2. Formes évolutives :

Des critères évolutifs peuvent être utilisés pour caractériser le trouble bipolaire. La prise en compte de ces données peut être une aide pour le choix du ou des thymorégulateurs.

La séquence évolutive manie – dépression – intervalle libre MDI correspond à la forme la plus typique du trouble bipolaire et répond classiquement mieux aux sels de lithium. Le cycle commence par un épisode maniaque, suivi d'un épisode dépressif et d'un intervalle libre. Les épisodes maniaques sont en règle générale sévères et le virage vers la dépression est progressif. [93]

En revanche, la séquence dépression– manie – intervalle libre DMI présente un taux de résistance plus élevé. La dépression inaugure le cycle et constitue la phase la plus sévère et prolongée du cycle. Le virage vers la manie est le plus souvent rapide.

Il existe des formes évolutives sans intervalle libre (formes circulaires ou rémittentes). Le passage de l'épisode maniaque à l'épisode dépressif se fait plus ou moins brutalement, sans période intercritique. Ces formes qui répondent moins bien au traitement thymorégulateur s'aggravent au cours du temps avec une accélération des cycles. Elles présentent souvent un caractère saisonnier avec la dépression en automne-hiver et la phase d'exaltation au printemps et en été.

Les cycles rapides se caractérisent par une fréquence d'au moins quatre épisodes par an. D.L. Dunner et R.L. Fieve ont individualisé, en 1974, ce sous-groupe à partir de deux critères : la mauvaise réponse au lithium et l'existence de quatre épisodes au moins par an. Ils sont plus fréquents en cas de début du

trouble avant 21 ans, dans les formes sévères, chez les bipolaires de type II et chez la femme (surtout après la ménopause), en cas d'hypothyroïdie, d'alcoolisme et de syndrome d'apnée du sommeil. La séquence dépression-manie est prépondérante. Des tempéraments prémorbides hyperthymiques et cyclothymiques sont fréquemment associés. [93]

Ils représentent 20% des troubles bipolaires. Leur survenue de plus en plus fréquente pourrait être favorisée par la prescription d'antidépresseurs (plus particulièrement les Tricycliques au demeurant de moins en moins prescrits depuis plus de 20 ans), de neuroleptiques classiques, par l'augmentation de la consommation de café, d'anorexigènes, de stéroïdes, etc. et d'une vie plus mouvementée et stressante. Néanmoins, un quart des patients qui présentent des cycles rapides ont présenté cette forme évolutive dès le début. Le passage de la dépression à la manie ou à l'hypomanie est en règle générale rapide. Le virage est intensifié et accéléré par les antidépresseurs.

En revanche, il est plus lent lors du passage de la manie à la dépression et peut être précédé d'une période d'intervalle libre. Il peut être accéléré par la prescription de neuroleptiques. L'âge de début est plus précoce chez les bipolaires de type I : 23 versus 31 ans pour les bipolaires de type II. Ces cycles peuvent être très rapides voire ultrarapides (48 heures). Les oscillations plus brèves s'observent au cours des dépressions chroniques et des états mixtes.

Les formes à évolution indéterminée ne correspondent à aucune périodicité établie. Un épisode d'excitation peut être suivi d'une période d'intervalle libre de plusieurs années et suivi d'un épisode du même type ou de polarité opposée. Cette forme répond correctement aux traitements thymorégulateurs classiques. [93]

Des formes à évolution saisonnière sont décrites, sans qu'il soit possible d'établir une périodicité régulière, d'autant qu'elle peut être modifiée par les traitements thymorégulateurs, à la différence des troubles affectifs saisonniers SAD qui se caractérisent par l'apparition du trouble à la fin de l'automne et certaines caractéristiques cliniques telles l'hypersomnie, l'hyperphagie avec une envie irrésistible d'aliments riches en hydrates de carbone, une fatigabilité, une sensibilité, etc. Ces patients rapportent des difficultés professionnelles du fait de leur trouble de la concentration et de leur manque d'initiative et des difficultés relationnelles étroitement liées à une susceptibilité et une irritabilité excessive. Il est possible qu'un trouble affectif saisonnier soit associé à un syndrome prémenstruel ou suivi d'une phase hypomaniaque. Des antécédents familiaux de dépression caractérisée sont retrouvés dans 25 % des cas. N. Rosenthal défend l'idée que les SAD constituent un sous-groupe de troubles bipolaires. Les manies brèves récurrentes ont été individualisées par J. Angst en 1985. Elles se caractérisent par la survenue d'épisodes maniaques ou hypomaniaques de durée inférieure à 4 jours. Les conséquences de ce trouble sont négatives sur la carrière professionnelle et la vie familiale. Ces troubles, au même titre que les dépressions brèves récurrentes, s'accompagnent de troubles du comportement, en particulier d'une alcoolisation massive épisodique. Ils se situent aux confins du spectre des troubles bipolaires. Ils figurent dans la dernière version du DSM.

Les troubles schizo-affectifs se situent eux aussi aux frontières du spectre de la bipolarité. Bien que figurant dans les principaux systèmes de classification, leur autonomie reste controversée. Ils devraient préférentiellement être rattachés aux troubles schizophréniques. Le diagnostic se pose lorsqu'il existe simultanément des symptômes schizophréniques et des troubles de l'humeur. [93]

4.3. Formes cliniques selon l'âge de début :

De récentes études montrent que l'âge de début est associé à des différences cliniques, familiales, biologiques et thérapeutiques. Un âge de début précoce est souvent associé à des troubles des conduites, un alcoolisme comorbide, des symptômes psychotiques et des conduites suicidaires. F. et al. Bellivier montrent que les formes à début précoce présentent un risque familial plus important, une plus grande fréquence de symptômes psychotiques, une mauvaise réponse aux traitements thymorégulateurs et des comportements suicidaires plus fréquents. [93]

4.4. Formes cliniques en fonction du sexe :

La distinction de formes en fonction du sexe pourrait se justifier en raison des différences cliniques, évolutives et thérapeutiques. Les liens qui existent entre les troubles de l'humeur, la grossesse, le cycle menstruel sont connus sans que l'on ait pu expliquer clairement le rôle précis des hormones sexuelles. Le risque de tentative de suicide est trois fois plus élevé chez la femme et celui de suicide est identique. Il existe une prédominance des abus de substances chez l'homme. [93]

IV. Age de début, évolution et complications :

1. Âge de début :

L'âge de début se situe principalement à la fin de l'adolescence et au début de l'âge adulte. Il existe des formes à début précoce, plus difficiles à reconnaître en raison de l'atypicité de la symptomatologie. Généralement il se passe plusieurs années entre le début du trouble, le diagnostic et la mise en place d'un traitement adapté. Un début tardif des troubles bipolaires et cyclothymiques doit faire rechercher une organicité.

2. Évolution :

Non traité, le trouble bipolaire évolue vers une aggravation de la maladie avec des épisodes de plus en plus sévères et fréquents. La rapidité du diagnostic et de l'instauration du traitement va conditionner le pronostic. Quatre-vingt-dix pour cent des sujets qui présentent un premier épisode maniaque évolueront vers un trouble bipolaire de type I. Vingt à 30% des troubles bipolaires I présentent en dehors des accès une labilité de l'humeur et des difficultés relationnelles ou professionnelles.

Des chiffres un peu moins élevés sont retrouvés avec les bipolaires II. Il existe une stabilité en ce qui concerne le diagnostic de BPI et BPII. Seuls 5 à 15 % des BPII évolueront vers un trouble BPI. En revanche, le trouble cyclothymique évolue plus souvent vers un trouble bipolaire I ou II dans 15 à 50% des cas. Le cycle rapide est une évolution fréquente du trouble bipolaire, facilitée par la large prescription des antidépresseurs. [30]

Sous traitement le trouble bipolaire évolue soit vers la guérison ou la rémission, la rechute ou la récurrence. 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 9*). [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 9*). [30]

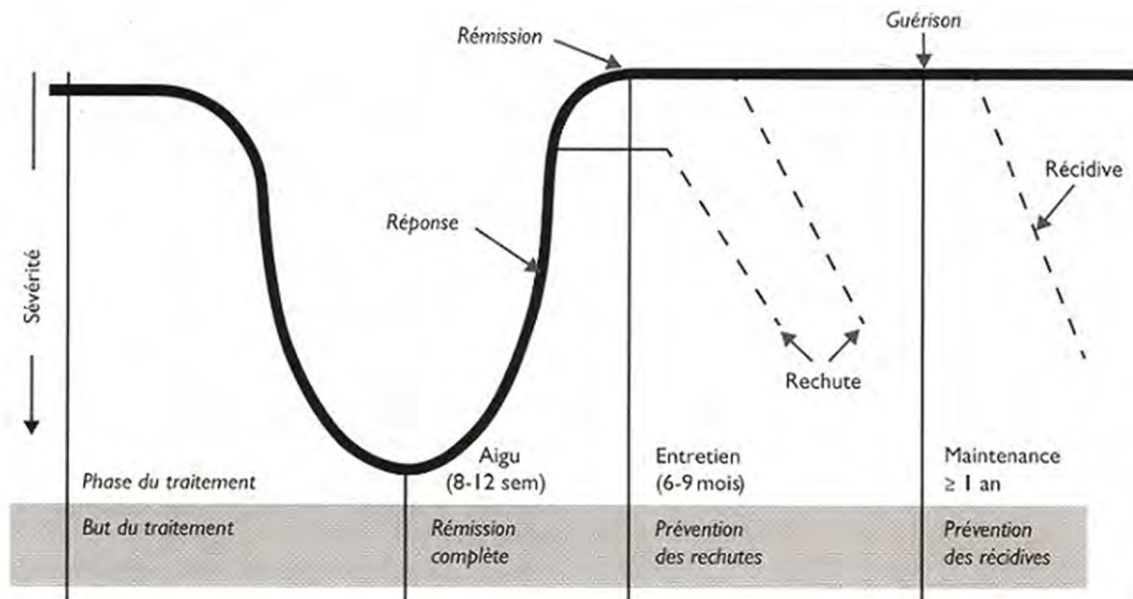


Figure 9 : Différences entre guérison et rémission ; rechute et récurrence dans le cas d'un épisode dépressif majeur. [30]

3. Complications :

Elles sont principalement représentées par le risque de suicide et de désinsertion sociale. Le recours à un thymorégulateur en cas de trouble bipolaire a permis d'améliorer le pronostic, en ramenant le taux de mortalité à un chiffre identique à celui de la population générale. La désinsertion concerne tous les domaines : social, familial et professionnel. Par ailleurs, il existe un risque presque deux fois plus élevé pour les sujets bipolaires d'être confronté à la loi. Le risque de virage maniaque induit par les antidépresseurs concerne principalement les troubles bipolaires de type I, celui de virage hypomaniaque s'observant aussi bien chez les bipolaires de types I et II et les troubles unipolaires. [30]

V. Comorbidité :

Quatre-vingt-dix pour cent des personnes atteintes de trouble bipolaire présentent au cours de leur vie un autre trouble psychiatrique. La comorbidité constitue un facteur de gravité et altère le pronostic en influant directement sur le cours évolutif de la maladie.

Dans 20% des cas, le trouble bipolaire peut être associé à un trouble anxieux (trouble panique, anxiété généralisée, phobie sociale, trouble stress post-traumatique, troubles obsessionnels-compulsifs, phobie sociale). L'hyperactivité avec déficit de l'attention et les troubles des conduites alimentaires sont fréquemment associés. Il en est de même des conduites addictives, pour lesquelles les chiffres sont beaucoup plus élevés (56,1 versus 16,7% pour la population générale). L'abus d'alcool et de drogues favorisera un âge de début plus précoce, une fréquence plus élevée et une durée plus prolongée des épisodes, une majoration des symptômes dépressifs, la persistance de symptômes résiduels entre les épisodes, un retard de la guérison (ou rémission), une évolution chronique plus marquée avec des taux de handicap et de mortalité plus élevés, une augmentation de la fréquence des cycles rapides, états mixtes et états dysphoriques. En outre, l'abus de substances peut masquer le trouble bipolaire et retarder sa prise en charge. Les raisons de la fréquence de la comorbidité avec les abus de substances ne sont pas clairement établies : symptômes thymiques favorisant l'installation et la persistance des addictions, tentatives d'automédication, déclenchement ou prolongation préméditée de certaines manifestations, facteurs de vulnérabilité génétiques communs, etc...

Une autre comorbidité fréquente est le trouble de la personnalité. Ce trouble existe lorsque les traits de caractère et les attitudes du sujet sont rigides, inadaptés et qu'ils sont responsables d'une altération significative du fonctionnement social et professionnel et d'une souffrance subjective. Il est

classique de souligner la fréquence de la comorbidité trouble bipolaire – trouble borderline. Néanmoins, le diagnostic du trouble borderline n'est pas simple dans ce contexte car il existe plusieurs caractéristiques cliniques communes aux deux troubles. Il est recommandé de ne poser ce diagnostic qu'après stabilisation de l'état thymique. Le trouble borderline se caractérise par une angoisse constante et diffuse, des symptômes névrotiques multiples et changeants, un état dysphorique (humeur labile avec prédominance d'éléments dépressifs), une impulsivité, une instabilité, des troubles des conduites alimentaires. D'autres éléments cliniques sont relevés : fréquence élevée d'antécédents familiaux de troubles de l'humeur, troubles thymiques pouvant avoir différentes expressions : dysthymie, cyclothymie, troubles bipolaires de type II, états mixtes. L'évolution favorable sous anticonvulsivants et l'aggravation par les antidépresseurs rendent encore plus difficile la distinction de ce trouble avec une bipolarité. [30]

Les patients atteints de troubles bipolaires présenteraient un risque élevé de pathologies somatiques : syndrome métabolique, maladies thyroïdiennes, migraines, affections cardiovasculaires, diabète, obésité, etc. Ces pathologies peuvent provoquer des troubles thymiques mais également être la conséquence de certains stabilisateurs d'humeur.

Le diagnostic d'un trouble bipolaire ne se limite pas à une référence nosographique. Il s'agit d'une pathologie très hétérogène dans son expression clinique et évolutive qui implique de prendre en compte différents types d'informations (antécédents familiaux et personnels, épisode index, âge de début, polarité prédominante, séquence évolutive, fréquence des cycles, troubles associés, addictions, environnement, psycho traumatismes durant l'enfance, nature d'éventuels facteurs déclenchants, etc.). Cette évaluation est la première étape de la construction du projet thérapeutique en permettant un meilleur choix des traitements et une approche objective du pronostic. [30]

VI. Étiopathogénie :

Les troubles bipolaires sont des affections à déterminisme complexe, intriquant des facteurs de vulnérabilité génétiques et des facteurs environnementaux. L'existence d'une vulnérabilité génétique vis-à-vis du trouble bipolaire est établie depuis longtemps.

Des données issues d'études familiales, d'études de jumeaux et d'adoption ont démontré l'implication de facteurs génétiques dans la survenue du trouble bipolaire. Le risque de présenter un trouble bipolaire, si l'un des parents de premier degré est atteint, est 4 à 6 fois plus élevé que dans la population générale. Certains travaux cherchent à mieux caractériser les sujets bipolaires au cours des périodes intercritiques et d'évaluer si certaines de ces caractéristiques existent également chez les apparentés non atteints de la pathologie. Cette recherche d'endophénotypes pourrait aider à discriminer les facteurs protecteurs ou favorisant l'émergence de la pathologie chez des Sujets vulnérables. [60]

Les patients bipolaires présentent au cours des périodes intercritiques une instabilité émotionnelle qui les rendrait plus vulnérables au stress. Le rôle des facteurs psychologiques et environnementaux dans le déclenchement de la maladie et des accès a longtemps été minimisé, cette pathologie étant considérée comme endogène. Les facteurs environnementaux fragilisants sont de mieux en mieux identifiés. Il peut s'agir d'événements précoces de vie, tel le deuil d'un parent, une carence affective ou des agressions sexuelles dans l'enfance. Au cours de la vie, il existe d'autres facteurs précipitants tels que les événements pénibles de vie (difficultés conjugales, problème professionnel ou financier, etc.) et les stress répétés (surmenage professionnel, manque de sommeil, non-respect des rythmes biologiques propres). Il a également été démontré qu'un niveau

élevé d'expression émotionnelle dans les familles (emportements ou cris pour des événements mineurs) était un facteur précipitant de la maladie. L'élément qui paraît le plus déterminant dans le déclenchement du trouble, indépendamment de la réaction émotionnelle, est la perturbation des rythmes sociaux. Cette influence des événements de vie tendrait à décroître en fonction du nombre de récurrences.

Les épisodes provoqueraient une sensibilisation, c'est-à-dire une vulnérabilité biologique croissante vis-à-vis des événements déclenchants ou précipitants. Des causes organiques peuvent être retrouvées. Elles concernent le plus souvent les formes à début tardif, après l'âge de 50 ans. Plusieurs études ont mis en évidence des anomalies de structure ou de fonction de certains circuits cérébraux qui seraient impliqués dans la régulation de l'humeur : diminution de perfusion de certaines régions du cerveau telles que le cortex préfrontal, le système limbique et certaines régions paralimbiques au cours des dépressions. Au cours des états maniaques, il s'agit le plus souvent d'asymétries de perfusion entre des régions droite et gauche du cerveau tel qu'un plus haut débit dans le cortex temporal droit dans sa partie dorsale. [60]

Chapitre VI : Les traitements qui existent

I. Le lithium :

1. Mécanismes d'action :

Le lithium est un cation monovalent [22] dont les mécanismes d'action restent à ce jour complexes et incertains. [23; 24] Les hypothèses sont nombreuses et certaines ouvrent la voie vers de nouvelles approches neurobiologiques.

1.1. Cascades de signalisation :

La première hypothèse concernant le mécanisme d'action du lithium est tournée vers les cascades de signalisation impliquant l'inositol au niveau neuronal. [25]

Rappelons avant tout, et de façon simplifiée, le mécanisme normal de la transduction du signal par la voie de l'inositol. Au niveau des membranes plasmiques, l'inositol est présent sous forme de phosphatidyl-inositol. La cascade de signalisation se déclenche lors d'un stimulus hormonal : au bout de la chaîne, il en découle une augmentation de la concentration cellulaire en calcium (Ca^{2+}). Au niveau neuronal, l'augmentation des taux de calcium conduit à la fusion des vésicules (contenant les neuromédiateurs) avec la membrane plasmique, libérant ainsi lesdits neuromédiateurs dans la fente synaptique : la voie cérébrale est ainsi activée. [24]

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. [24]

Le lithium agirait sur cette voie selon différentes possibilités : soit par inhibition des enzymes de dégradation [25; 22], soit en modulant la protéine G couplée au récepteur du neurotransmetteur [23; 24], soit enfin en agissant bien plus en aval de la voie de signalisation. [24] 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. [25; 22]

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. [22]

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). [23; 26] La GSK-3 joue notamment un rôle dans la transcription génique, la plasticité synaptique et l'apoptose cellulaire (Figure 21). La PKC, quant à elle, intervient dans la transmission pré- et postsynaptique. [24] Le lithium module ces deux voies, entraînant une régulation de la plasticité neuronale et de la neurotransmission (excitatrice notamment). [23;24]

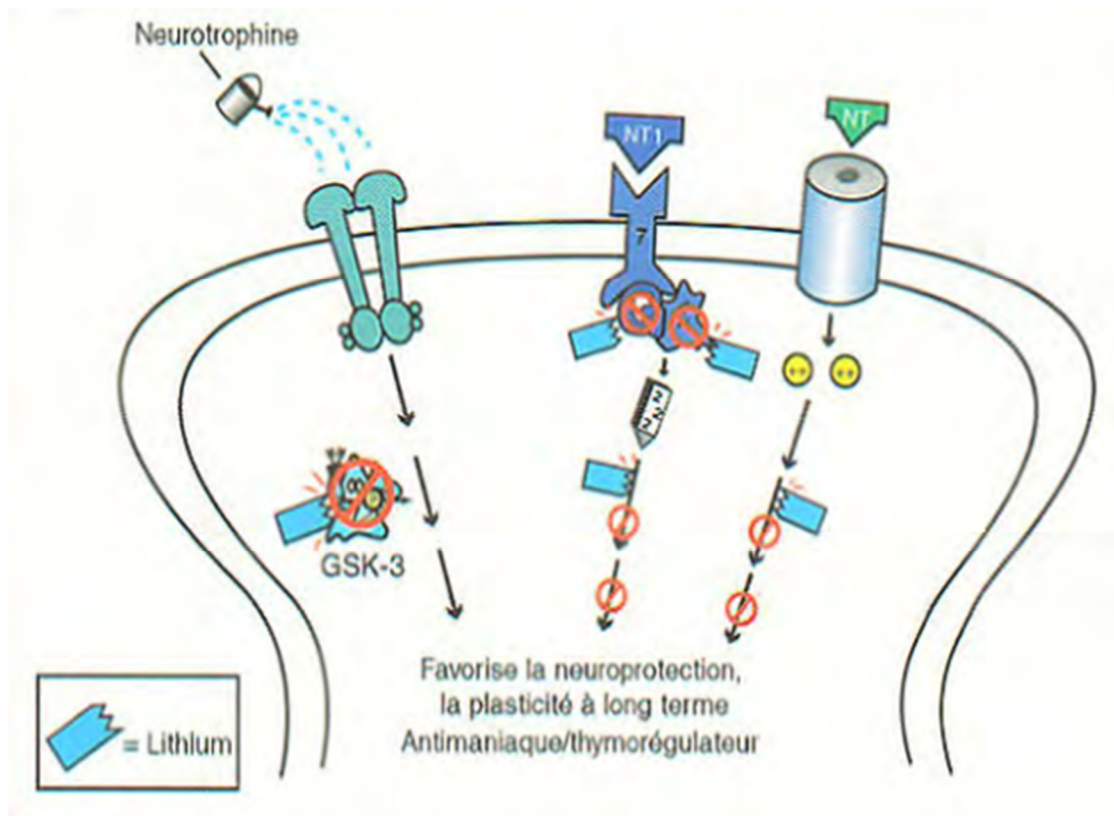


Figure 10 : Mécanismes d'action possibles du lithium sur les cascades de transduction du signal. [23]

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 Na^+-K^+ ATPase : de ce fait, la perte en potassium dans la cellule est moindre, ce qui entraîne une dépolarisation de la membrane plasmique. [22] A noter que les patients bipolaires souffriraient d'un déficit d'activité de la pompe Na^+-K^+ ATPase : cette activité semble restaurée lors d'une lithiothérapie. [24]

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 (par exemple au niveau du foie, de la production de cortisol, de la température corporelle...). [27] Le fonctionnement du système circadien au niveau des NSC passe par différents rétrocontrôles transcriptionnels et traductionnels aboutissant à la production de protéines circadiennes. Ce processus prend environ 24 heures. [24; 27]

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 chrono type 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).[27]

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. [27] Cette dérégulation expliquerait la forte sensibilité des patients aux décalages horaires, privations de sommeil et changements de saisons. [24]

Le lithium agirait en augmentant l'amplitude des taux des hormones circadiennes et permettrait de retrouver un rythme veille – sommeil adéquat. [24] 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. [27]

D'autres hypothèses géniques, concernant par exemple la voie du glutamate (neurotransmetteur impliqué dans la plasticité synaptique et potentiellement dérégulé dans la maladie bipolaire) sont actuellement étudiées. [24]

1.3. Modifications cérébrales (volumes, myélinisation et densité) :

Les études d'imagerie structurales suggèrent que chez les patients bipolaires, le volume cérébral total n'est pas différent de celui des sujets sains. Ceci dit, différentes méta-analyses soulignent que le trouble bipolaire serait associé à un élargissement des ventricules latéraux, à une diminution du volume de substance blanche totale (au niveau des faisceaux ayant un rôle dans la régulation émotionnelle [24]) et à une diminution du volume de substance grise, cette dernière étant principalement retrouvée au niveau des structures composant le système limbique (impliqué dans la régulation des émotions). [28]

Sans entrer dans les détails, il reste important de rappeler et de garder à l'esprit que les études de neuro-imagerie – structurales et fonctionnelles – présentent des résultats souvent divergents, en lien notamment avec l'hétérogénéité des populations incluses : différence d'âge de début du trouble, traitements psychotropes, addictions (pour exemple, les patients alcoolodépendants, sans trouble de l'humeur, présentent eux aussi une diminution des volumes cérébraux), type de trouble (bipolaire I ou bipolaire II), etc. De plus, ces études comportent en général de petits groupes de patients, ce qui affaiblit leur puissance statistique. [28]

Depuis une dizaine d'années, de nombreuses études se sont penchées sur l'action neurotrophique du lithium et ont montré l'augmentation du volume global de substance grise chez les patients bipolaires lithio-traités depuis 4 semaines. [24; 26; 28] Dans une étude comparant des groupes respectivement traités par lithium, anticonvulsivant et antipsychotique, seul le lithium était associé à une augmentation du volume des régions impliquées dans le traitement des émotions. [29] Par ailleurs, le volume hippocampique diminuerait avec l'avancée de la maladie et l'âge du patient (ceci est démontré dans la dépression unipolaire, mais reste controversé dans le trouble bipolaire : au début de la maladie, le volume de l'hippocampe ne serait pas altéré) : selon différentes études, seul le lithium limiterait cette modification structurale. [24] En 2008, une étude a comparé des patients sous lithiothérapie à un groupe sain, un groupe bipolaire traité par lamotrigine, et un dernier groupe bipolaire sous acide valproïque. Il ressort de cette étude qu'à 8 semaines de traitement, les patients sous lithium présentaient une augmentation bilatérale du volume hippocampique global, en comparaison aux groupes contrôles. [30]

Parmi les modifications cérébrales chez les sujets bipolaires, des atteintes des gaines de myéline ont été observées. Celles-ci, chez les patients sous lithium, seraient moins importantes que dans les populations bipolaires traitées par antidépresseur, anticonvulsivant ou antipsychotique, laissant supposer que le lithium dispose de propriétés promyélinisantes. [24]

Le lithium aurait également des propriétés neuroprotectrices : d'après plusieurs études, menées aussi bien chez l'Homme que chez l'animal et dans différentes pathologies (maladie d'Alzheimer notamment [23; 24], mais aussi maladie de Huntington, maladie de Parkinson, accident vasculaire...), le lithium augmenterait la densité neuronale (effet neurorégénérateur) et les concentrations cellulaires en inositol. Il limiterait également l'apoptose neuronale et l'action toxique du glutamate sur ces cellules (effet neuroprotecteur). [31; 24]

1.4. Propriétés immunitaires :

Dans les troubles bipolaires, on retrouve des pathologies auto-immunes (diabète, dysthyroïdies) de façon bien plus élevée qu'en population générale.

Cette observation a conduit à étudier le système immunitaire des patients bipolaires et les études qui en ont découlé ont montré qu'il existait effectivement des anomalies immunitaires au moment des épisodes aigus. D'autres travaux répliqués ont confirmé l'existence d'une comorbidité entre trouble bipolaire et pathologies auto-immunes, et qu'on retrouvait également diverses anomalies inflammatoires chez les sujets bipolaires (taux de marqueurs de l'inflammation trop élevés, notamment). Cette association entre immunité et bipolarité a conduit à chercher des cibles et des mécanismes d'action potentiels pour les différents thymorégulateurs. [32]

Ainsi, des études menées chez des patients lithiotraités ont montré que leur propension à contracter des infections virales (rhino-pharyngites, rhumes, herpès...) était bien plus faible que chez les autres patients (traités par exemple par antidépresseur). [24 ; 32] Dans des groupes de sujets sains, l'administration du lithium entraîne une diminution significative du taux de cytokines (celles-ci constituent l'un des marqueurs de l'inflammation). [24 ; 32]

A noter que les antipsychotiques, et l'électroconvulsivothérapie (ECT) abaissent aussi les taux de cytokines. Des études menées sur l'animal en état inflammatoire concluent que l'administration de lithium réduit les taux de marqueurs de l'inflammation (PGE2 (prostaglandine E2), TNF- α , IL-1 β , COX-2 et NO (dérivé oxydé)). [24 ; 32]

L'hypothèse la plus probable pour expliquer ces effets anti-inflammatoires serait un mécanisme impliquant la cascade arachidonique (Acide arachidonique – phospholipase A2 – enzyme cyclo-oxygénase COX) au niveau cérébral. Une inhibition de cette cascade de signalisation conduirait à la régulation de l'inflammation et de l'excitation neuronales. [32]

Plusieurs cibles sont citées pour les thymorégulateurs conventionnels : diminution de l'acide arachidonique au niveau des membranes plasmiques, blocage de la transcription (via la diminution du taux de NF- κ B, facteur de transcription) de gènes codant pour les phospholipases A2 et pour la COX-2, ou encore, pour la lamotrigine seule, l'antagonisme des récepteurs NMDA et blocage de leurs effets sur la cascade arachidonique. Notons que ces études sont menées chez le rat, mais représentent des approches physiopathologiques et thérapeutiques innovantes. [32]

1.5. Mécanismes impliqués dans la prévention du risque suicidaire:

L'effet anti-suicide du lithium serait, selon différentes études, en partie indépendante de son action thymorégulatrice. [24 ; 26] Cette action préventive semblerait en lien avec un effet anti-impulsif du lithium. [24] On peut par exemple citer une étude conduite en 2001 [33], incluant 167 patients unipolaires et bipolaires ayant fait au moins une tentative de suicide. Les conclusions faisaient état d'une réduction du nombre de tentatives de suicide de 92% chez les patients très bons répondeurs aux effets thymorégulateurs du lithium, 78% chez les répondeurs modérés, et 70% chez les mauvais répondeurs à l'effet normothymique de la molécule. Cette différence d'efficacité entre la prévention des tentatives de suicide et la réponse à l'effet thymorégulateur montre que ces deux entités sont probablement distinctes, au moins partiellement. [26]

Les mécanismes d'action impliqués dans l'effet anti-suicide du lithium, une fois de plus, semblent complexes et restent indéterminés. Au tout début, on pensait que l'efficacité anti-suicide du lithium était en lien avec la surveillance accrue et plus minutieuse des patients bénéficiant de ce traitement par rapport aux sujets traités par d'autres thymorégulateurs. Néanmoins, cette explication reste insuffisante et différentes voies d'action du lithium ont été mises en avant. Tout d'abord, le lithium régulerait les mécanismes entrant en jeu dans les conduites suicidaires : anomalies cognitives (le lithium altère – modestement – les fonctions cognitives et entraînerait une létalité moins importante des tentatives de suicide), impulsivité agressive (des études contrôlées sur des prisonniers lithio-traités ont montré son effet anti-agressif versus placebo ; les études chez l'animal vont aussi dans le sens d'un effet anti-impulsif), et dysfonctionnement sérotoninergique. [26]

Les mécanismes que nous avons présentés précédemment (ceux agissant sur l'inositol, l'apoptose, la neurogenèse) sont également impliqués dans les conduites suicidaires, expliquant également l'efficacité du lithium. [26]

Une autre hypothèse, assez récente, fait état du rôle du lithium dans la normalisation de la prise de décision. En effet, cette fonction serait « dérégulée » (des méthodes de neuroimagerie montrent un dysfonctionnement du cortex orbitofrontal) et serait un facteur de vulnérabilité des conduites suicidaires. Cette possibilité n'a pas encore été explorée de façon randomisée. [26]

2. Indication :

Le lithium est la seule molécule active de manière curative et préventive dans le trouble bipolaire. Il est donc indiqué dans le traitement curatif de la manie et de la dépression bipolaire, en traitement prophylactique, il trouve ses applications dans la maintenance des troubles bipolaires (prévention des récurrences maniaques et dépressives), dans les troubles schizo-affectifs (où le lithium est le seul produit à avoir une indication en prévention), et dans la prévention du risque suicidaire. [24; 36]

Si le choix de la lithiothérapie est censé s'imposer d'emblée chez un patient bipolaire, il peut aussi se baser sur certains facteurs prédictifs de bonne ou de mauvaise réponse au lithium. Ces facteurs aident le praticien à la prise de décision concernant la mise en place d'un traitement par lithium [37; 35] :

Tableau 4 : Facteurs prédictifs de réponse au lithium en phase maniaque. [39 ; 38]

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

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

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. [37; 40]

En phase maniaque, les lithiémies efficaces sont hautes et se situent entre 0.8 et 1 mmol/L. [35] Certaines sources [25; 41] 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 ! [25]), 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 [25], les neuroleptiques présentant une efficacité légèrement supérieure dans ces formes. [41] De plus, le supposé délai d'action du lithium [35], 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. [41] 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. [35]

La dépression bipolaire sera prise en charge correctement avec des taux sériques en lithium situés entre 0.4 et 0.6 mmol/L. [24] Le lithium est considéré comme efficace, mais son effet curatif dans la dépression bipolaire semble modeste comparé à la manie. [42; 35] Huit études randomisées contrôlées par placebo sur neuf montrent l'efficacité du lithium dans le traitement de l'épisode dépressif aigu bipolaire, mais ces études sont anciennes et leur méthodologie critiquable. [35] Les études plus récentes ne démontrent pas de différence d'efficacité significative entre lithium et placebo. [35] 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. [43; 44; 45]

Dans tous les cas, l'avantage de l'utilisation du lithium réside dans l'absence de virage maniaque comparé aux antidépresseurs. [25]

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. [24; 35] Dans cette dernière indication, les groupes de travail (WFSBP, CANMAT et ISBD) convergent pour recommander le lithium en première intention (rang A1) dans les troubles bipolaires de type I. Pour prendre un chiffre en exemple parmi la riche littérature sur l'efficacité prophylactique du lithium et afin d'illustrer les raisons de ce consensus, il faut savoir que le pourcentage des récurrences sous lithium est de 37%, alors qu'il est de 79% sous placebo. [24]

La prévention du risque suicidaire par le lithium est aussi richement étayée par de nombreuses études comparant des populations bipolaires sous lithium et d'autres non traitées (sous placebo ou sous comparateurs actifs) et par les études observationnelles : en effet, les propriétés de la molécule – anti-impulsives et anti-agressives – sont évoquées depuis plus de vingt ans. [24; 26] 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. [26]

Le lithium est efficace aussi bien dans la prévention des suicides aboutis que dans les tentatives : il diminue par 5 le taux de conduites suicidaires comparé à la population non traitée par lithium, ce qui rapproche la mortalité par suicide des

patients bipolaires sous lithium de celle en population générale. [24; 26] Les méta-analyses des études sur le long terme et s'intéressant au lithium et aux risques suicidaires montrent une réduction des actes suicidaires de 80% chez les patients traités depuis plus de 18 mois, et une diminution de la létalité des tentatives. [26] La supériorité du lithium sur la carbamazépine dans la réduction des passages à l'acte a été objectivée. Par ailleurs, il est d'ores et déjà important de signaler la place primordiale des stratégies psychosociales et psycho-éducatives dans la prise en charge globale du patient : ainsi, une étude a montré que l'adjonction de la psychothérapie au traitement par lithium pendant deux ans chez des patients faisant des tentatives de suicides réduisait de 18 fois ce risque. [26]

En conclusion, la fourchette globale de lithiémie comprise entre 0,6 et 1,3 mmol/L. [41] 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 lithium 250 mg. Pour les accès maniaques et le lithium 400 mg, la lithiémie sera effective à des valeurs plus élevées, entre 0.8 et 1.2 mmol/L. [25]

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. [37] C'est là toute la difficulté de la mise en place d'un traitement par lithium : arriver à un équilibre correct de la balance bénéfice-risque. A taux élevé (0.8 à 1.0 mmol/L), la protection est meilleure (une étude a par exemple comparé trois groupes traités par doses de lithium efficaces différentes : 0.6-1.2 mEq/L, inférieur à 0.6 mEq/L, et placebo. Il en ressort que l'effet préventif sur les récives dépressives et maniaques est significativement plus important dans le groupe ayant les taux sériques élevés, en comparaison avec les deux autres groupes. [35]) 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. [25 ; 39]

La lithiémie optimale correspond à la dose minimale efficace sur les récurrences maniaques et dépressives, mais sa valeur fait débat. [35] Une revue de cinq études randomisées contrôlées, en 2008, statuait que la concentration plasmatique minimale efficace, à long terme, était de 0.4 mmol. L, et que la réponse optimale du patient au traitement apparaissait pour des valeurs plasmatiques situées entre 0.6 et 0.75 mmol/L. [35] Pour d'autres, un taux sérique en lithium inférieur à 0.6 mEq/L était, au contraire, associé à une élévation du risque de récurrence maniaque (mais pas dépressive). [35] La solution réside probablement dans la détermination individualisée de la lithiémie minimale optimale, avec contrôle de l'apparition d'effets indésirables (signe de surdosage) ou au contraire de symptômes précurseurs d'une récurrence (signe de sous-dosage). [24; 39]

3. Pharmacocinétique :

Le lithium est rapidement absorbé au niveau intestinal (pic plasmatique obtenu en une à quatre heures après l'administration per os). La demi vie plasmatique se situe entre 12 et 24 heures et le *steady-state* (concentration à l'équilibre) est atteint en une quinzaine de jours. [22] Le fait de répartir les doses permet de diminuer l'importance des pics plasmatiques et de répartir la concentration plasmatique uniformément sur le nycthémère. [25]

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. [22]

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. [22]

4. Effets indésirables :

Le lithium présente des effets indésirables : ces effets indésirables sont dans la majorité des cas dose-dépendants avec une fenêtre thérapeutique étroite . [24; 22]

On estime que 50 à 75% des patients lithio-traités présentent au moins un effet secondaire [22], en général bénin. 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. [24]

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 [46; 23] ; de tremblements fins des extrémités (chez 25 à 50% des patients tout de même, mais cédant à la prise de propranolol et étant diminués par une prise vespérale plus haute que la matinale) ; de faiblesse musculaire, hypotonie, sédation ... Ces effets indésirables précoces, notamment ceux digestifs, sont transitoires et disparaissent en général spontanément. [24]

A plus long terme, c'est-à-dire après plusieurs mois de traitement, les effets indésirables seront en lien avec les mécanismes d'action du lithium. Tout d'abord, des effets rénaux seront observés : syndrome polyuro-polydypsique notamment, du fait de l'inhibition de l'ADH par le lithium. [23 ; 36] Notons néanmoins que le risque d'insuffisance rénale terminale causée par le lithium est

faible, et que l'apparition d'une fibrose du tissu interstitiel est en général en lien avec des lithiémies élevées (autour d'1 mmol/L) et maintenues pendant plusieurs années. [39] 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. [36] Le dernier effet indésirable que l'on peut citer dans cette liste non-exhaustive est la prise de poids, qui concerne un tiers des patients lithio-traités. Elle va en général de 4 à 10 kg, mais certains patients prennent jusqu'à 20 kg au cours de leur traitement. [36] Le risque d'occurrence de cet effet indésirable diminue si l'on abaisse la lithiémie à des taux inférieurs à 0.8 mmol/L. [24]

Il est aussi important de mettre l'accent sur les effets tératogènes du lithium au cours du premier trimestre de grossesse. Même si le risque de malformations congénitales liées à la lithiothérapie est probablement surestimé [36], 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. [24; 36]

Une prise en charge régulière du patient est obligatoire parce que l'intoxication apparaît rapidement : elle se déclare à partir de 1.2 mmol/L. [25] Il est rare que l'intoxication par lithium soit aiguë (prise massive de lithium ou altération de l'état général du patient, par exemple par perte liquidienne importante) : elle arrive généralement durant le traitement chronique, à cause d'un bilan pré-thérapeutique mal effectué ou d'un suivi laxiste des lithiémies, ou encore à cause d'interactions médicamenteuses négligées. [39]

Les intoxications par lithium peuvent conduire à la mort ou à des lésions cérébelleuses irréversibles. [39] Le tableau clinique de l'intoxication correspond

aux effets indésirables (tremblements, troubles digestifs, troubles neurologiques : visuels, vertiges, somnolence, confusion...) [25] mais se complique d'un état comateux, de crises d'épilepsie et de troubles cardiaques, une fois passé un taux plasmatique de 2.5 mmol/L. 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. [46; 25]

5. Les contre-indications :

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 5) :

Tableau 5: Contre-indications à la lithiothérapie. [24; 22]

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

II. Les anticonvulsivants :

1. Mécanismes d'action :

L'une des hypothèses étiologiques du trouble bipolaire consiste en un dysfonctionnement des neurotransmissions, notamment celles impliquant la sérotonine, la dopamine, le GABA (acide γ -amino-butyrique) et le glutamate. Il y aurait, *grosso modo*, augmentation des transmissions dopaminergiques et glutamatergiques d'une part, et diminution des transmissions cholinergiques (via les récepteurs muscariniques) d'autre part. [34] Pour rappel, le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur des voies cérébrales, tandis que le glutamate est excitateur. Comme pour beaucoup de molécules ayant une action au niveau cérébral, les mécanismes potentiels sont multiples et parfois assez flous. Schématiquement, les anticonvulsivants semblent fonctionner selon deux modes d'action distincts : par réduction de l'excitabilité neuronale, d'une part, et par effet activateur des voies GABAergiques d'autre part. [34] 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 6*). [34] En fait, le blocage des canaux potassiques et calciques semble anecdotique dans les mécanismes de l'humeur, puisque les trois molécules phares (valproate, carbamazépine et lamotrigine) agissent au niveau des canaux sodium voltage-dépendants. [23] Leurs sites d'action sur ces canaux sodiques sont, a priori, différents : d'un côté, la lamotrigine et la carbamazépine semblent toutes deux se fixer sur la sous-unité α du canal (située à l'intérieur de celui-ci) et ainsi induire son blocage ; de l'autre, le valproate inhibe lui aussi les canaux sodium voltage-dépendants, mais on ignore par quel moyen : peut-être se fixe-t-

indirectement sur le canal ou ses unités régulatrices, ou peut-être altère-t-il la phosphorylation des canaux et donc leur sensibilité. [23] Quoi qu'il en soit et quel que soit le site de fixation, la diminution du flux entrant de sodium dans le neurone diminue la quantité de neurotransmetteur – surtout le glutamate ! – libérée et réduit la transmission cérébrale excitatrice. [23]

Tableau 6: mécanismes de blocage des canaux sodiques et calciques [23]

Mécanisme de blocage des canaux sodiques	Mécanisme de blocage des canaux calciques
Liaison de l'anticonvulsivant au canal inactivation du canal par ralentissement du retour à l'état de repos. NB : le blocage des canaux sodiques au niveau présynaptique induit indirectement la diminution de la libération de neurotransmetteurs (notamment celle du glutamate). Concerne : carbamazépine, valproate, lamotrigine, mais aussi des molécules dont l'efficacité est plus controversée, comme l'oxcarbazépine ou le topiramate	Plusieurs possibilités - blocage électif des canaux calciques (de type L et de type T) et donc blocage de leur effet - blocage de la recapture du calcium au niveau synaptique - régulation des protéines de liaison du calcium (exemple de la calmoduline) Concerne : gabapentine, prégabaline, phénytoïne

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 ou encore l'antagonisme des récepteurs NMDA et kaïnate au glutamate (pour le felbamate et le topimarat, qui sont des anticonvulsivants dont l'action dans le trouble bipolaire est incertaine). [34] La lamotrigine présenterait elle aussi cette action réductrice des neurotransmissions

glutamatergiques, sans qu'on sache si ce mécanisme découle du blocage des canaux sodiques ou d'une autre action au niveau synaptique. [23] L'activation des voies GABAergiques peut se faire, première hypothèse, par augmentation de la quantité de GABA disponible (par inhibition de sa recapture ou par inhibition de sa dégradation). On pense qu'il s'agit là d'un des mécanismes d'action du valproate, sans pour autant qu'on ait pu déterminer sur quel site ce dernier se fixe pour agir. [23]

La seconde hypothèse concerne l'action directe des molécules thérapeutiques sur les récepteurs GABAergiques notamment les récepteurs GABA.

Le valproate pourrait suivre ce mécanisme d'action, mais les autres molécules anticonvulsivantes potentiellement actives sur les récepteurs GABAergiques n'ont pas d'efficacité démontrée dans le trouble bipolaire (felbamate, topimarat, tiagabine...). [34] Puisque l'une des causes du trouble bipolaire semble résider dans des défauts de neurotransmissions, il semblerait logique que les anticonvulsivants ayant un effet sur le glutamate ou sur le GABA puissent être des molécules efficaces. Malheureusement, il n'y a pour l'instant pas de corrélation évidente entre l'action des anticonvulsivants sur l'excitabilité neuronale et l'effet thymorégulateur : si nous reprenons l'exemple du felbamate, antagoniste des récepteurs NMDA au glutamate, nous constatons que son action inhibitrice sur les neurotransmissions excitatrices ne suffit pas à lui donner une efficacité thymorégulatrice. [34]

Comme pour le lithium, les cascades de signalisation sont impliquées dans les mécanismes d'action, notamment du valproate. celui-ci peut ainsi inhiber la GSK-3, la PKC, ou encore activer en aval des gènes promoteurs de protection et

de plasticité neuronales, par exemple le gène BCL-2 codant une protéine de cytoprotection (il régule donc l'apoptose), etc. Bien sûr, parmi toutes ces voies, on ignore encore lesquelles sont impliquées dans les mécanismes de thymorégulation. [76] Un dernier mécanisme possible passerait par des modulations de l'acide arachidonique (qui, rappelons-le, présente une rôle intracérébral important) :

Certains anticonvulsivants, en agissant sur des voies de signalisation glutamatergiques et dopaminergiques spécifiques, pourraient en modifier l'action de façon sélective. [34]

2. Indication :

2.1. 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.[23] En prophylaxie des récurrences (maniaques, en particulier), les niveaux de preuves sont insuffisants quant à l'efficacité du valproate, mais son utilisation reste courante, souvent en association au lithium.[34] Les dépressions récurrentes (unipolaires) semblent ne pas s'améliorer sous valproate, mais ce dernier pourrait – sans certitude – être efficace dans certains cas de dépression bipolaire. [23]

2.2. 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 [38], quant à son effet stabilisateur (autrement dit prophylactique des récurrences), il serait lui aussi dans le meilleur des cas égal à

celui du lithium. [34] Ceci étant dit, rappelons que lithium est a priori moins indiqué dans les cas de manie dysphorique, mixtes, ou lors de cycles rapides : à ce moment, la carbamazépine semble plus indiquée car les patients présentent une meilleure réponse au traitement. [25]

2.3. Lamotrigine :

Tout d'abord, la lamotrigine, à l'inverse des autres anticonvulsivants, présenterait plutôt un profil stimulant que sédatif [34], ce qui expliquerait son indication uniquement dans la prévention des récurrences dépressives chez les patients bipolaires de type I à évolution dépressive dominante. [47] Dans ce cadre, son AMM a été obtenue en 2009. [25]

Certaines hypothèses font état d'une efficacité dans le trouble bipolaire de type II et dans les cycles rapides [34], cependant, comme nous l'expliquions précédemment, les études portant sur ces populations sont rares – car difficiles à mettre en place – et les preuves faibles.

Par ailleurs, de nombreux experts pensent qu'elle serait aussi efficace en thérapie curative des épisodes dépressifs bipolaires : malgré cela, la FDA n'approuve son utilisation que dans le cadre prophylactique. L'efficacité de la lamotrigine en traitement curatif de la dépression bipolaire est montrée de façon empirique : comme les antidépresseurs, au cours de dernières années, ont été de plus en plus décriés dans la dépression bipolaire, on les a remplacés par la lamotrigine. Les preuves d'efficacité ne se basent donc pas sur des études à haut niveau de preuves, mais sur la pratique clinique, et sont donc insuffisantes aux yeux de la FDA. [23]

Comme le lithium, elle aurait également des propriétés neuroprotectrices et protégerait des troubles cognitifs associés au trouble bipolaire. [34] Les deux molécules sont d'ailleurs souvent associées dans la dépression bipolaire résistante, la lamotrigine potentialisant probablement l'effet du lithium. [34]

La lamotrigine, contrairement au valproate et à la carbamazépine, n'est pas approuvée dans le traitement de la manie. [23] Pourtant, un de ses mécanismes d'action semble similaire à la carbamazépine, passant par l'inhibition des canaux sodium voltage dépendants par fixation sur la sous-unité α . [23] Il y a deux hypothèses possibles à cette « absence » d'efficacité : on peut considérer que la molécule n'inhibe pas assez puissamment les récepteurs pour obtenir un effet anti-maniaque, ou bien on considère que c'est la façon dont doit être conduit le traitement par lamotrigine qui empêche son action sur la manie. En effet, comme nous allons le voir, l'initiation du traitement par lamotrigine doit se faire de façon extrêmement progressive, or, en phase maniaque, il est primordial de contrôler rapidement l'humeur du patient, ce qui n'est pas réalisable avec la lamotrigine. [23]

Ce mécanisme d'action sur les canaux sodium voltage-dépendants n'explique donc pas à lui seul l'effet de la lamotrigine dans la prévention des récurrences de dépression bipolaire. On tend à penser que la lamotrigine a la capacité de diminuer la libération du glutamate exciteur, cependant on ne sait pas si ce processus est en lien avec le blocage des canaux sodiques ou avec une autre action au niveau synaptique. [23] Quoi qu'il en soit, la diminution des transmissions glutamatergiques – notamment si celles-ci sont augmentées dans la dépression bipolaire – est un mécanisme d'action potentiel de la lamotrigine qui se distingue des autres anticonvulsivants et qui peut expliquer son profil thérapeutique différent. [23] Pharmacocinétique :

Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques du lithium et des anticonvulsivants. [92]

DCI	Lithium	Carbamazépine	Divalproate de sodium	Lamotrigine
Biodisponibilité (%)	Forte (99 %)	Forte, proche de 90 %	Forte, proche de 100 %	Forte, proche de 100 %
Fixation protéique (%)		70 à 80 %	Importante : dose dépendante et saturable Fraction libre de 7 à 37 %	55 %
T_{1/2} apparente d'élimination	Forme libération immédiate : 19 h Forme libération prolongée : 24 h	Forme libération immédiate : 19 h Forme libération prolongée : 24 h	T 1/2 = 15 à 17 h	T 1/2 = 30 h T 1/2 modifié par les inducteurs ou inhibiteurs des UDP-glucuronyltransférases (14 h avec les inducteurs comme la carbamazépine et jusqu'à 70 h avec les inhibiteurs comme le valproate de sodium)
Métabolisme		Hépatique via le CYP3A4 (métabolite actif : 10,11époxycarbamazépine) Autoinducteur	Hépatique par conjugaison ou oxydation	
Élimination	Rénale	Rénale sous forme de métabolites	Rénale sous forme de métabolites	Rénale majoritairement sous forme de métabolites glucurono-conjugés

Inducteur/ inhibiteur CYP450		Inducteur du CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4	Inhibiteur de l'UDP- glucuronyltransférase	
Insuffisance rénale	Contre-indication en cas d'impossibilité d'exercer une surveillance très stricte et très régulière de la lithiémie et de la créatinine plasmatique		Il convient de tenir compte de l'augmentation des concentrations sériques de la forme libre d'acide valproïque et de diminuer la posologie en conséquence	Accumulation du métabolite majoritaire à prévoir, utiliser avec prudence
Insuffisance hépatique				Réduction des posologies initiales (d'augmentation et d'entretien) d'approximativement 50% chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (Child- Pugh de grade B) et de 75 % chez les insuffisants hépatiques sévéres (Child- Pugh de grade C)

3. Effets indésirables :

3.1. Valproate :

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). [25; 40] Ceci signifie qu'à dose élevée (au-delà de 200 mg/L) il y aura, comme pour la lithiothérapie, apparition d'effets indésirables dose-dépendants : parmi les plus significatifs, on retrouve la prise de poids, la perte de cheveux, un ralentissement psychomoteur et des troubles du système nerveux central (comme la sédation, les troubles visuels (diplopie), les vertiges...). Les troubles de la formule sanguine ou les atteintes digestives sont plus rares. [34]

Notons que certains effets indésirables du valproate ne sont pas dose-dépendants, mais liés à la chronicité du traitement : ainsi, les atteintes hépatiques, pancréatiques [34; 23] et la toxicité fœtale (anomalie du tube neural) en cas de grossesse ne diminueront pas avec l'abaissement de la posologie. [23] Il en va de même avec les complications métaboliques (incluant également la prise de poids) et les complications chez la femme en âge de procréer : pour cette dernière, les effets indésirables redoutés avec une exposition sur une longue période sont l'aménorrhée, l'apparition d'ovaires polykystiques, d'un hyperandrogénisme, d'une obésité ou d'une résistance à l'insuline. [23]

3.2. Carbamazépine :

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. [23] Plus rarement, des effets indésirables hématologiques (effet suppresseur de moelle osseuse), hépatiques, des hyponatrémies et des malformations fœtales (anomalies du tube neural, notamment) ont été décrits. [34; 23]

À des doses supérieures à 1000 mg/j, la tératogénicité de la carbamazépine devenait significativement supérieure à celle en population générale. [34]

Le risque de survenue de troubles hématologiques doit également conduire à une surveillance en début de traitement (bilan sanguin). [23]

3.3. Lamotrigine :

Si l'instauration progressive du traitement thymorégulateur est la règle, le cas de la lamotrigine est très délicat. En effet, elle entraîne, entre autres effet indésirable, un risque important d'allergie qui se manifeste par des rashes cutanés, allant de l'éruption maculopapuleuse aux syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson (nécrolyses épidermiques toxiques, rarissimes mais mettant en jeu le pronostic vital). [40; 47]

Le risque d'effet indésirable cutané grave doit être mentionné sur l'ordonnance de lamotrigine, ainsi que la conduite à tenir le cas échéant : en effet, il faut certes stopper le traitement en urgence, mais il faut également penser à adjoindre une benzodiazépine (aux propriétés anticonvulsivantes), car l'arrêt brutal de la lamotrigine entraîne un risque de crise comitiale, même chez des patients non-épileptiques. [34]

Parmi les autres effets secondaires de la lamotrigine (puisque cette molécule a un profil plutôt stimulant), on retrouve les insomnies, qui pourront être réduites en prenant le médicament le matin, l'irritabilité et l'excitation, des céphalées, et des effets communs avec les autres anticonvulsivants : tremblements, diplopie, vertiges. [34]

4. Contre-indication :

4.1. Valproate :

Les contre-indications du valproate sont :

- L'antécédent d'hypersensibilité au valproate, au divalproate, au valpromide ou à l'un des constituants du médicament.
- L'hépatite aigue.
- L'hépatite chronique.
- L'antécédent personnel ou familial d'hépatite sévère, notamment médicamenteuse.
- La porphyrie hépatique.
- L'association à la méfloquine ou au millepertuis
- L'antécédent d'hypersensibilité au valproate, au divalproate, au valpromide ou à l'un des constituants du médicament.
- L'hépatite aiguë.
- L'hépatite chronique.
- L'antécédent personnel ou familial d'hépatite sévère, notamment médicamenteuse.

Le valproate est contre-indiqué chez les patients souffrant de troubles mitochondriaux connus, causés par des mutations du gène nucléaire codant l'enzyme mitochondriale polymérase ? (POLG), par ex. le syndrome d'Alpers-Huttenlocher, et chez les enfants de moins de deux ans suspectés d'avoir un trouble lié à la POLG. [34]

Au vu des données de tératogénicité, des précautions d'emploi devront être prises chez la femme enceinte et la femme en âge de procréer. Comme pour le lithium, la stratégie recommandée est, si possible, d'éviter la molécule, en gardant à l'esprit la balance bénéfice-risque pour la patiente et son enfant. Si aucune alternative ne convient, on pourra maintenir le traitement par valproate aux doses les plus faibles possibles. La sédation induite par le valproate conduira également à des précautions chez les sujets âgés. [34]

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 antivitamines K (AVK) ou avec la carbamazépine (qui, à l'inverse du valproate, est inductrice enzymatique). [38]

4.2. Carbamazépine :

L'administration de carbamazépine est contre-indiquée en cas de :

- Le bloc auriculo-ventriculaire.
- L'hypersensibilité connue à la carbamazépine ou à l'un des excipients.
- L'antécédents d'hypoplasie médullaire.

- L'antécédents de porphyrie hépatique (ex : porphyrie aiguë intermittente, porphyrie variegata, porphyrie cutanée tardive).
- Le traitement par le télaprévir, par le voriconazole
- L'hypoplasie médullaire connue,
- L'anomalies de la conduction auriculo-ventriculaire,
- L'hypersensibilité à la carbamazépine, ou aux substances structurellement apparentées (par exemple, les antidépresseurs tricycliques) ou à l'un des composants de la formulation,
- La porphyrie aiguë intermittente. [34]

La poursuite du traitement par la carbamazépine 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. Ces précautions s'expliquent par deux raisons : premièrement, la libération prolongée évite les pics plasmatiques trop importants et permet une stabilité des concentrations. Deuxièmement, on a constaté qu'à des doses inférieures à un gramme par jour, la tératogénicité sous carbamazépine était à peu près équivalente à celle dans la population générale, avec néanmoins une fréquence un peu plus haute de spina bifida. À des doses supérieures à 1000 mg/j, la tératogénicité de la carbamazépine devenait significativement supérieure à celle en population générale. [34]

L'association d'acide folique à 5 mg, dans les trois mois précédant l'arrêt de la contraception et jusqu'à la fin du premier trimestre de grossesse, est conseillée pour diminuer ce risque de malformation ; cependant les avis quant à l'efficacité d'une telle prévention restent controversés. [34]

Le risque de survenue de troubles hématologiques doit également conduire à une surveillance en début de traitement (bilan sanguin). [23]

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 CYP3A4 (cytochrome P450) [34; 23], 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 coadministrés 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 augmente les concentrations en carbamazépine !) ... Si, pour ces molécules, seule la précaution d'emploi par dosage sanguin et ajustement éventuel des posologies est importante, l'association aux pilules œstroprogestatives ou progestatives pures est, quant à elle, contre-indiquée : on se tournera préférentiellement vers la contraception mécanique ou la mise en place d'un stérilet. [34]

La synergie d'effets indésirables peut survenir lors de différentes associations. [34]

L'administration concomitante de carbamazépine et clozapine, toutes deux hépatotoxiques, augmente le risque de survenue des effets indésirables. [34] 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. [25] 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. [34] Cette hyponatrémie est d'autant plus importante en cas d'association au lithium, puisque – pour rappel – celui-ci est particulièrement sensible aux variations hydroélectrolytiques. Il y a d'ailleurs interaction réciproque entre la carbamazépine et le lithium, ce dernier entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de la première. [34]

Enfin, La carbamazépine ne doit pas être administrée de manière concomitante avec le voriconazole, une diminution de son efficacité due à l'induction des enzymes hépatiques par la carbamazépine peut conduire à un échec du traitement par le voriconazole. [34]

4.3. Lamotrigine :

La lamotrigine n'est contre-indiqué quand 2 cas : une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ou en cas de phénylcétonurie en raison de la présence de l'aspartam. [34]

III. Les antipsychotiques atypique :

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. [46; 42]

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

1. Mécanisme d'action des antipsychotiques :

1.1. Antipsychotiques de première génération :

«Quelques antipsychotiques conventionnels: chlorpromazine, cyamémazine, halopéridol, loxapine ... » [48]

Pour rappel, neuroleptique, antipsychotique de première génération, antipsychotique conventionnel, typique ou classique sont des termes synonymes. [48] Le point commun à tous les antipsychotiques conventionnels est leur capacité à antagoniser les récepteurs dopaminergiques D2 (Figure 11). [48; 49]

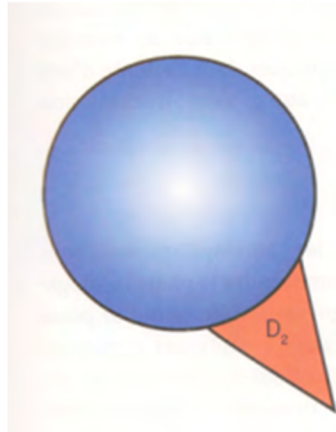


Figure 11 : Schématisation d'un antipsychotique conventionnel : l'antagonisme des récepteurs D₂. [48]

Par ailleurs, il est en général admis que les neuroleptiques bloquent le même nombre de récepteurs D₂ à travers tout le cerveau, notamment au niveau du noyau accumbens (correspondant à la voie mésolimbique, qui est le « centre du plaisir »), au niveau du cortex préfrontal (voie mésocortical) et au niveau de l'hypophyse (voie tubéro-infundibulaire). [48; 49] Ce manque de spécificité de localisation explique l'apparition de nombreux effets indésirables dopaminergiques :

- Neurolepsie, par blocage des récepteurs au niveau mésocortical et/ou mésolimbique [46 ; 48] ;

- 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 [49]

- 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. [49]

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 [46]

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

- Par antagonisme des récepteurs cholinergiques muscariniques M1 : hyposialie, troubles de la vision, constipation ;

- Par antagonisme des récepteurs histaminiques H1 : 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. [48] Un syndrome dépressif peut parfois être déclenché par les antipsychotiques conventionnels. [38]

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. [49]

1.2. Antipsychotiques de seconde génération (AP2G) ou Antipsychotiques atypiques (APA) :

« Quelques antipsychotiques de seconde génération : clozapine, olanzapine, quétiapine, rispéridone, aripiprazole ... » [48]

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. [49]

D'un point de vue neuropharmacologique, il existe également une différence entre les deux générations de molécules : les antipsychotiques atypiques présentent deux propriétés [48] :

- Des propriétés antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2 et des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A} (Figure 12)
- Des propriétés agonistes partiels impliquant les récepteurs D2 à la dopamine, et les récepteurs 5-HT_{1A} à la sérotonine.

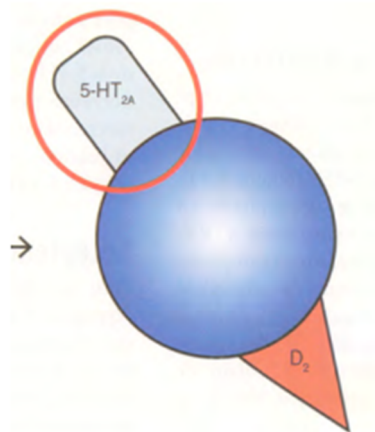


Figure 12: Schématisation d'un antipsychotique atypique : l'antagonisme des récepteurs D2 Et 5-HT_{2A}. [48]

Rappelons qu'un agoniste partiel a la capacité intrinsèque d'induire, après fixation sur le récepteur, une cascade de signalisation intermédiaire entre un influx total (qui est provoqué par un agoniste plein, c'est le cas par exemple du neurotransmetteur, qui, lorsqu'il se fixe à son récepteur, entraîne une transduction maximale du signal) et l'absence d'influx (cas de l'antagoniste complet, par exemple d'un antipsychotique conventionnel, qui inhibe entièrement la cascade de signalisation). Pour reprendre l'expression de S. M. Stahl, un agoniste partiel n'est « ni trop chaud » (induisant une trop forte cascade de signalisation), « ni trop froid » (réduisant le signal à zéro) : cette balance permet, sur les voies pathologiques, d'obtenir un effet thérapeutique (ici, diminuer les symptômes positifs), et, sur les voies saines, de ne pas trop influencer et de limiter les effets indésirables (ici, les symptômes extrapyramidaux et l'hyperprolactinémie). [48]

Il n'est malheureusement pas possible de décrire ces mécanismes d'action en détails. Néanmoins, en résumé, le jeu de différents rétrocontrôles des voies sérotoninergiques et dopaminergiques les unes sur les autres, associé à l'effet agoniste partiel, explique que les AP2G présentent une efficacité comparable aux antipsychotiques conventionnels sur la symptomatologie psychotique, mais avec des effets indésirables moindres. [48]

Comme pour les neuroleptiques, le profil réceptologique des APA est en fait beaucoup plus complexe que les quelques récepteurs dont nous venons de parler, et il n'existe ici non plus aucune molécule identique à une autre en termes de tolérance (Figure 13). [49] Les antipsychotiques de seconde génération présentent donc aussi une affinité variable sur les récepteurs cholinergiques muscariniques, les récepteurs histaminiques et les récepteurs α – adrénergiques. [48]

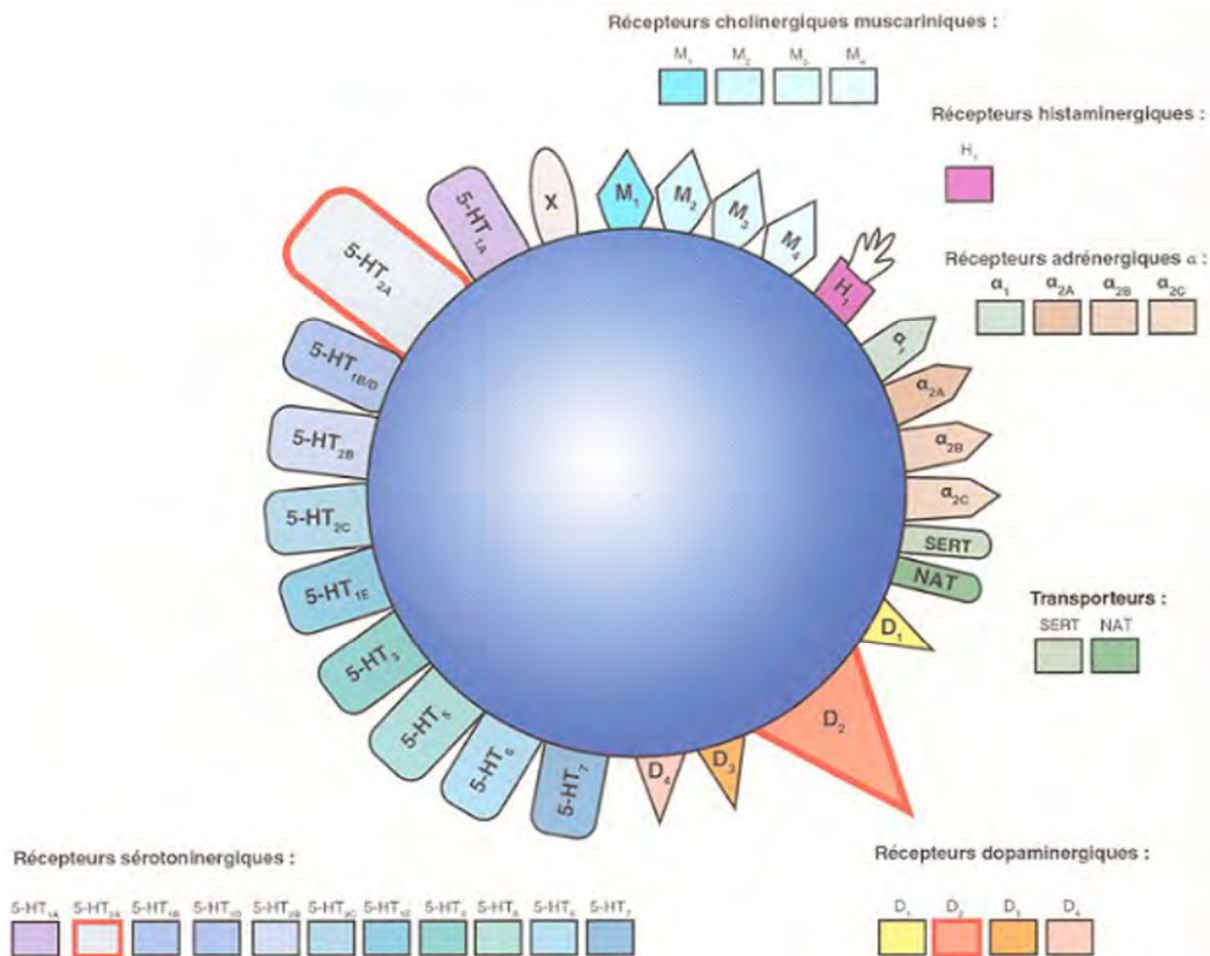


Figure 13: Représentation de l'ensemble des propriétés de liaison aux récepteurs des AP2G. [48]

L'efficacité maintenue et le meilleur profil de tolérance des AP2G sur les plans pseudo-parkinsoniens et endocriniens ont conduit à leur utilisation de plus en plus importante au fil du temps. [50] Attention, il s'agit d'induire « moins » d'effets indésirables extrapyramidaux et de sécrétion de prolactine, ce qui veut dire que ces effets peuvent malgré tout être présents. [51]

2. Indication des antipsychotiques :

2.1. Antipsychotiques conventionnels dans les troubles bipolaires : quelles preuves ?

Les neuroleptiques sont utilisés dans les troubles bipolaires depuis plusieurs décennies. 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. [42; 38]

Lors des états paroxystiques, les neuroleptiques sont utiles pour induire une sédation rapide chez le patient et pour réduire la symptomatologie délirante. [25] 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. [52]

Bien que leur utilisation doive se limiter à la phase aiguë, on retrouve très fréquemment les antipsychotiques conventionnels dans les traitements de maintien, et ce malgré l'absence de preuve de l'efficacité au long cours. Ainsi, les antipsychotiques classiques pourraient agir en prophylaxie des récurrences maniaques, mais cette action ne semble pas valable pour le versant dépressif. [38] La balance bénéfice-risque est d'autant plus déséquilibrée qu'il faut mentionner, en plus du manque de preuves scientifiques, tous les effets indésirables qui se produisent à long terme (pour rappel, les dyskinésies tardives et les symptômes extrapyramidaux, les troubles sexuels, la sédation, la prise de poids). Ils semblent également augmenter parfois la fréquence d'apparition des cycles rapides.

Pourtant, malgré ces données, en 2004 [38], on estimait que 24 à 95% des patients bipolaires avaient bénéficié d'un traitement au long cours par neuroleptiques. [38]

En termes de preuves d'efficacité, des études contrôlées randomisées ont été effectuées dans les années 1970 et 1980, et se sont portées sur l'utilisation de la chlorpromazine et de l'halopéridol en comparaison à celle du lithium dans le traitement de la phase maniaque aiguë. [35] Après trois semaines de comparaison, il ressortait que les antipsychotiques conventionnels étaient au moins aussi efficaces que le lithium. Il faut émettre un bémol : la méthodologie utilisée était peu aboutie : les résultats obtenus prêtent donc à caution. [35]

Une méta-analyse recensant 68 essais cliniques et comparant 13 molécules [53] a conclu que l'halopéridol était la molécule neuroleptique avec la plus grande efficacité et était même significativement plus efficace que le lithium. Malheureusement, malgré ce bon profil d'action dans le traitement curatif des phases maniaques, les effets indésirables sont tels que l'utilisation de l'halopéridol a fortement diminué. [42]

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. L'arrêt du traitement par neuroleptique pour cause d'effets secondaires trop importants concernerait jusqu'à 64% des patients bipolaires. [38]

Malgré la balance bénéfice-risque qui semble médiocre à long terme, on peut avoir recours aux antipsychotiques conventionnels, notamment en cas de résistance ou d'intolérance aux thymorégulateurs en monothérapie. Étant donné que les neuroleptiques présentent de nombreux effets indésirables au long cours, on se tournera préférentiellement vers les antipsychotiques de seconde génération. [38]

2.2. Antipsychotiques de seconde génération dans les troubles bipolaires : quelles preuves ?

« Il n'existe pas deux antipsychotiques atypiques ayant les mêmes affinités réceptologiques, ce qui explique probablement leurs activités cliniques distinctes. » [48]

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. [51]

Différentes études internationales ont montré l'efficacité des antipsychotiques atypiques dans les états paroxystiques du trouble bipolaire, que ce soit dans la manie ou la dépression. [51] L'utilisation des AP2G est validée par différentes AMM en France pour la quétiapine, la rispéridone, l'olanzapine et l'aripiprazole. L'extension d'AMM pour la quétiapine est récente, puisqu'en 2008, elle ne faisait pas partie de l'arsenal thérapeutique approuvé. [25]

Le Tableau présente les niveaux de preuves d'efficacité des différents antipsychotiques atypiques dans les phases du trouble bipolaire :

Molécule	Traitement de la manie	Traitement de la dépression aiguë	Traitement de maintenance
Amisulpride	III	-	-
Aripiprazole	I	-	II
Clozapine	-	-	IV
Olanzapine	I	II	I
Olanzapine/fluoxétine	-	II	-
Quétiapine	I	I	II
Risperidone	I	III (2)	III (2)
Ziprasidone	I	-	III

(1) Les niveaux de preuves sont fondés sur les recommandations NHMRC (1998) : I : preuve fondée sur la revue des études contrôlées randomisées ; II : preuve fondée sur le résultat d'au moins une étude contrôlée randomisée ; III : preuve fondée sur une étude prospective non randomisée, des études comparatives avec des contrôles actifs ; IV : preuve fondée sur des données de cas contrôles ; V : opinion d'experts.(2) Quand la rispéridone est utilisée en association à un traitement du trouble bipolaire préexistant.

Tableau 8 : Niveau d'efficacité des différents antipsychotiques dans le traitement des différentes phases du trouble bipolaire, en fonction du niveau de preuve (1) [42]

Les antipsychotiques font l'objet d'un matraquage promotionnel auprès des praticiens par les firmes pharmaceutiques depuis plusieurs années maintenant. Les laboratoires voient effectivement un gisement de patients « cibles » dans la

population bipolaire et présentent donc les antipsychotiques comme des stabilisateurs de l'humeur. H. Verdoux rappelle avec pertinence que l'intérêt renaissant pour la « psychose unique » (pour rappel, la réunification des troubles de l'humeur et des psychoses, dont fait partie la schizophrénie) est apparu en même temps que la commercialisation des antipsychotiques atypiques. [54; 31]

Sachant cela, il est intéressant de se pencher sur les études ayant conduit aux niveaux de preuve pour l'utilisation des AP2G dans les troubles bipolaires. Il conviendra de garder à l'esprit les différentes phases de la maladie, et le fait qu'aucun neuroleptique n'est équivalent à un autre. [54; 31]

a. Les études menées, la comparaison des principales molécules :

Dans le traitement curatif de la manie aiguë, la Food and Drug Administration approuve l'utilisation de la rispéridone, de l'olanzapine, de l'aripiprazole, de la quétiapine et de la ziprasidone. [55] En France, la ziprasidone n'a pas d'AMM. [51]

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. [51]

Dans le traitement curatif de la dépression bipolaire, la FDA n'approuve que la quétiapine et l'olanzapine. [51]

Dans le traitement prophylactique des récurrences, l'agence américaine accepte l'utilisation de l'olanzapine et de l'aripiprazole. [51]

Une revue de la littérature importante [59], conduite en 2007 et s'intéressant à l'efficacité des antipsychotiques de seconde génération versus placebo dans les troubles bipolaires, a conclu que les AP2G avaient une efficacité supérieure au placebo. Cette revue se basait sur une vingtaine d'essais en phase maniaque (n = 6174) et cinq essais en phase dépressive (n = 2206).

Notons par ailleurs que la clozapine, qui représente le chef de file des antipsychotiques de seconde génération, ne dispose pas de l'AMM dans l'indication des troubles bipolaires. [25; 38] Elle a pourtant démontré des effets intéressants sur les patients bipolaires ou schizoaffectifs, ainsi que dans les évolutions à cycles rapides, mais les études souffraient de faiblesses méthodologiques, d'une part, et d'autre part la clozapine représente la molécule antipsychotique atypique ayant le plus d'effets indésirables (agranulocytose,

Notamment, mais aussi sédation, hypersialorrhée, prise de poids et troubles cardiovasculaires). [48]

➤ *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. [42] Les études se basent généralement sur l'utilisation d'échelles de manie permettant d'évaluer la réduction des critères cliniques [42] : par exemple, pour la rispéridone, on retrouve une diminution des symptômes de 50% sur l'échelle YMRS (Young Mania Rating Scale). [51]

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. [42]

De plus, à court terme, ils présentent une balance bénéfice-risque positive, ce qui en fait des traitements adaptés dans cette phase. [42]

L'olanzapine dispose d'une AMM dans le traitement de la manie aiguë [60; 58], à posologie de 5 à 20 mg/jour. [25] Une étude (n = 140, en double aveugle) a démontré qu'à ces posologies, son efficacité était supérieure à celle du lithium à quatre semaines de traitement, mais ces résultats sont à nuancer : en effet, les patients traités par olanzapine présentaient beaucoup plus d'effets indésirables que les patients lithiotraités. [51] 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. [51]

La rispéridone est également indiquée dans les états maniaques modérés à sévères [60; 57], à une posologie de 5 à 6 mg/jour. [51] En effet, les études montrent qu'elle est au moins aussi efficace que l'halopéridol ou le lithium, et supérieure au placebo [25], résultats à discuter lorsqu'on sait qu'une étude a trouvé que 7% des patients traités par rispéridone présentaient une réactivation maniaque. [51] 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. [48]

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. [56]

A l'issue d'études en double aveugle et en comparaison au placebo, l'aripiprazole a obtenu son AMM dans le traitement curatif de la manie aiguë et des épisodes mixtes. En effet, les conclusions retirées de ces études étaient que l'antipsychotique présentait une efficacité significativement supérieure au

placebo dans les états maniaques, mais également dans les états mixtes et les cycles rapides. Cette efficacité, associée son profil de tolérance positif, explique la validation de l'aripiprazole dans cette indication. Il peut être associé au lithium ou au valproate chez les patients répondeurs médiocres à ces thymorégulateurs lors des phases aiguës d'excitation. [42]

➤ *Dans la phase dépressive :*

Le traitement de la phase dépressive par les AP2G n'est pas univoque et prête à caution, tant parce que les molécules semblent présenter des profils d'efficacité très différents que par le fait que les études initialement effectuées utilisaient des méthodologies critiquables sur des populations bipolaires déprimées ou non. Une fois de plus, rappelons qu'il est difficile de créer des groupes homogènes de patients, dès lors que la distinction entre diagnostics de trouble unipolaire et bipolaire n'est pas bien définie. [42]

Ceci étant, les études portaient essentiellement sur l'olanzapine, la rispéridone la quétiapine. Si cette dernière ne se démarque pas dans le traitement des épisodes maniaques aigus, c'est ici qu'elle présente une différence majeure puisqu'elle dispose de l'AMM dans le traitement des épisodes dépressifs bipolaires. [56] 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 [42] ou du placebo. Par ailleurs, le taux de virage maniaque, qui est l'un des débats qui animent l'utilisation des antidépresseurs dans la bipolarité, est plus faible avec la quétiapine (3.1%) qu'avec la paroxétine (10.7%) et que le placebo (8.9%). [42]

L'olanzapine, associée à un antidépresseur ISRS, et plus précisément la fluoxétine, trouve son indication aux États-Unis dans le traitement curatif de la dépression bipolaire. Cette association n'a pas d'AMM en France, puisque les antidépresseurs n'en disposent pas dans l'indication « trouble bipolaire ». [61]

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. [42] L'aripiprazole sur 8 semaines d'études (n = 187) n'a pas montré de supériorité comparée au placebo dans l'indication de la dépression bipolaire. Au contraire, il induisait une importante fréquence d'effets indésirables à type d'insomnie, de nausées et d'akathisie. [51] La rispéridone, selon certaines études, présenterait une action antidépressive intrinsèque, mais ne dispose pas d'une AMM dans cette indication. [25]

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. [42]

➤ *Dans le traitement de maintenance :*

Dans la prévention des récurrences, différentes études à haut niveau de preuve (randomisées contrôlées) ont montré la supériorité de l'olanzapine sur le placebo, le valproate et le lithium. [58] 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. [25] L'association de l'olanzapine à un thymorégulateur

conventionnel (lithium ou valproate) serait ici aussi nettement plus efficace dans la prévention des rechutes maniaques ou mixtes que lors de la monothérapie ou versus placebo. La bithérapie trouve son application en cas de réponse partielle aux normothymiques classiques. [42]

La rispéridone a une efficacité supérieure au placebo dans la prophylaxie des rechutes maniaques et dépressives, que ce soit en monothérapie ou comme traitement adjuvant d'une autre molécule (en général thymorégulateur conventionnel). [25]

L'utilisation de la quétiapine en prophylaxie des récurrences maniaques et dépressives ne dispose pas de preuves suffisantes pour être validée. [56] Néanmoins, après deux ans d'utilisation, son efficacité serait sensiblement la même que celle du lithium dans la prévention des récurrences, et, une fois encore, l'association de l'antipsychotique atypique à un thymorégulateur conventionnel (lithium ou valproate) aurait également un effet bénéfique. [42]

L'aripiprazole, dans la prophylaxie des rechutes maniaques, a montré sa supériorité comparée au placebo (c'est-à-dire un nombre de rechutes inférieur dans le groupe traité par aripiprazole) chez des patients bipolaires de type I stabilisés et présentant une symptomatologie à prédominance maniaque. L'intérêt de l'aripiprazole en prophylaxie n'est par contre pas vrai dans le cas des récurrences dépressives. [42]

	Intérêt dans la manie (curatif)	Intérêt dans la dépression bipolaire (curatif)	Intérêt en traitement de maintenance (préventif)
Clozapine	NON (trop d'effets indésirables)		
Olanzapine	Oui (AMM) +++ si associée à thymorégulateur conventionnel	Oui uniquement si associée à la fluoxétine (aux États- Unis seulement)	Oui, surtout sur récurrences maniaques et mixtes +++ si associée à thymorégulateur conventionnel
Risperidone	Oui (AMM)	Non	Oui
Quétiapine	Oui (AMM)	Oui (AMM)	Possiblement oui, dans le cas des récurrences dépressives.
Aripiprazole	Oui (AMM) aussi pour mixité et cycles rapides	Non	Oui, surtout sur récurrences maniaques et mixtes

Tableau 9: Récapitulatif des intérêts d'utilisation des AP2G dans les troubles bipolaires.
[42]

➤ *Conclusion sur la place des antipsychotiques dans la prise en charge des troubles bipolaires :*

En conclusion sur ces antipsychotiques de première et seconde générations, les études cliniques montrent leur efficacité dans les différentes phases des troubles bipolaires.

Leur intérêt dans la stratégie thérapeutique n'est donc pas uniquement lié à la promotion dont ils font l'objet. Ce matraquage pharmaceutique a certes un impact sur les prescriptions d'AP2G (notamment), mais est surtout délétère pour les prescriptions de thymorégulateurs conventionnels (lithium et anticonvulsivants) qui ne sont pas aussi utilisés que leur efficacité peut le laisser penser. [35;50]

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. [38] 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. [23] 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. [42]

Il semble important que les études soient poursuivies afin de mieux appréhender les relations entre les profils réceptologiques et les effets thérapeutiques des antipsychotiques dans le trouble bipolaire. La compréhension de la physiopathologie de la maladie est aussi nécessaire pour faire évoluer les connaissances.

L'efficacité des antipsychotiques est variée et différente de celle du lithium ou des anticonvulsivants, expliquant que, de plus en plus fréquemment, l'association de molécules thymorégulatrices – dont l'une est une APA – représente la stratégie adoptée. [23]

Antipsychotiques de seconde génération :

- Classe hétérogène en termes d'efficacité ; balance bénéfice-risque à appréhender surtout en cas de traitement au long cours (profils de tolérance bien connus) ; [42]

- Clozapine : chef de file des AP2G, elle présente une efficacité potentielle dans les troubles bipolaires mais son profil d'effets indésirables est trop conséquent pour l'utiliser ;
- Olanzapine, rispéridone, quétiapine et aripiprazole ont l'AMM dans le traitement curatif de la manie ;
- Seule la quétiapine en monothérapie a un intérêt dans le traitement des épisodes dépressifs aigus et leur prévention, et est considérée parmi les premières lignes de traitement dans les recommandations internationales
- Les autres AP2G peuvent éventuellement être envisagés en seconde ligne et en association à d'autres molécules. [42]

3. La pharmacocinétique :

La pharmacocinétique des antipsychotiques de deuxième génération indiqué dans les troubles bipolaires, à savoir l'olanzapine, la rispéridone, la quétiapine et l'aripiprazole :

Tableau 10: Paramètres pharmacocinétiques des antipsychotiques de seconde génération AP2G. [92]

DCI	Aripiprazole	Olanzapine	Quétiapine	Risperidone
Biodisponibilité (%)	Forte, proche de 87 %	60- 80 %	Bonne	68 %
Fixation protéique (%)	Pour l'aripiprazole comme pour son métabolite majoritaire dehydro-aripiprazole, liaison aux protéines plasmatiques 99 %	90 % (albumine, □ □ 1-glycoprotéine acide)	83 %	90 %
T 1/2 apparente d'élimination	Métaboliseurs rapides du CYP2D6 T1/2= 75 h Métaboliseurs lents du CYP2D6 T1/2= 146 h	T1/2= 30 h	T1/2(quétiapine)= 7 h T1/2(norquétiapine) = 12 h	T1/2 (risperidone) = 4 h T1/2 (9OHrisperidone) = 24 h
Métabolisme	Hépatique via le CYP2D6 et le CYP3A4	Glucuronidation ou formation de métabolite via les CYP1A2 et CYP2D6	Hépatique via le CYP3A4	Hépatique via principalement le CYP2D6 (métabolite actif : 9- OH-risperidone)

Élimination	Majoritairement fécale sous forme de métabolites	Majoritairement rénale sous forme de métabolites	Majoritairement rénale de la molécule mère et la norquétiapine	Majoritairement rénale de la molécule mère ou sous forme de métabolites
Inducteur/inhibiteur CYP450		Inhibiteur du CYP1A2		
Insuffisance rénale		Une dose initiale plus faible (5 mg/jour) doit être envisagée		Les posologies initiales et d'entretien doivent être divisées par 2 . et l'augmentation posologique des doses doit être plus lente
Insuffisance hépatique		Une dose initiale plus faible (5 mg/jour) doit être envisagée	Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, la dose initiale sera de 50 mg/jour. La posologie sera ensuite augmentée par paliers de 50 mg/jour jusqu'à obtention d'une posologie efficace, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient	Les posologies initiales et d'entretien doivent être divisées par 2. et l'augmentation posologique des doses doit être plus lente

4. Les effets indésirables des antipsychotiques :

Les antipsychotiques, (en particulier ceux dits classiques), ont de nombreux effets indésirables : constipation, somnolence (plus marquée en début de traitement), troubles de l'accommodation, vision floue, sécheresse de la bouche, hypotension orthostatique, rétention d'urine, irrégularité des règles, troubles sexuels, troubles neurologiques tels que des mouvements anormaux, des tremblements, une raideur musculaire. Certains de ces effets nécessitent parfois d'être corrigés par d'autres médicaments.

Un effet indésirable particulier, la dyskinésie tardive, survient au cours de traitements prolongés. Elle se manifeste par des mouvements involontaires de la bouche, des lèvres, de la langue (mâchonnement), des bras ou des jambes. Elle apparaît chez 15 à 20% des malades traités pendant plusieurs années avec des antipsychotiques dits classiques. [103]

Un problème fréquent du traitement par les antipsychotiques est l'apparition d'un surpoids (en particulier à hauteur de l'abdomen) associé à des taux sanguins élevés de sucre, de cholestérol et de triglycérides (graisses du sang). Pour cette raison, il est important que les patients traités soient suivis par un médecin généraliste, endocrinologue ou nutritionniste qui prescrira des examens sanguins réguliers et donnera des conseils pour une alimentation équilibrée.

A ces effets indésirables, s'ajoutent des événements rarissimes qui constituent des urgences médicales :

- Le syndrome malin qui se traduit par une fièvre élevée, des sueurs, des troubles de la conscience, une salivation excessive, etc.

- L'agranulocytose qui se caractérise par une baisse des globules blancs du sang, un mal de gorge, des aphtes ou une fièvre anormale. Lorsqu'on prend un traitement antipsychotique, ce type de symptômes nécessite une consultation médicale en urgence.

- Effets indésirables de type A, en rapport avec les propriétés pharmacologiques. [103]

4.1. Effets indésirables neurologiques centraux :

Ce sont essentiellement des effets dits extrapyramidaux, qui correspondent au blocage des récepteurs D2 dans les voies dopaminergiques motrices. Similairement le blocage des récepteurs D2 dans les voies hypothalamo-hypophysaires dérégule la sécrétion de prolactine. Ces effets sont dose dépendants et beaucoup moins fréquents avec les molécules de deuxième génération (clozapine < olanzapine < rispéridone). [103]

Tableau 11: les effets indésirables neurologiques centraux. [103]

Nature de l'effet indésirable	Gravité	Estimation de la fréquence	En savoir plus
Dystonie aiguë	Grave	Variable selon les molécules	Délai d'apparition : quelques jours Manifestations cliniques : spasmes musculaires involontaires, responsables de mouvements des yeux, de protrusion de la langue et de mouvements involontaires du tronc et des membres
Syndrome parkinsonien	Grave		Délai d'apparition : de quelques jours à quelques semaines Manifestations cliniques : bradykinésie, tremblement, rigidité. Traitement par injection IM d'anticholinergique
Akathisie	Modérée		Délai d'apparition : quelques jours Manifestations cliniques : sentiment d'agitation permanente, inconfort, balancement, piétinement
Dyskinésies et dystonies tardives :	Très grave (très invalidants)		Difficilement réversibles Délai d'apparition : plusieurs années Manifestations cliniques : mouvements involontaires lents, à type de claquement de langue, mâchonnement, mouvements reptiformes du tronc et des membres, postures anormales
Syndrome malin des neuroleptiques	Très grave (taux de mortalité > 10 %)		Dérégulation des systèmes de contrôle de l'homéothermie Manifestations cliniques et biologiques : rigidité musculaire, dystonie, fièvre, confusion, élévation des taux sériques des protéines musculaires
Hyperprolactinémie	Modérée		Manifestations cliniques : gynécomastie, galactorrhée, aménorrhée, anovulation, impuissance. Surveiller le volume mammaire
Sédation	Faible		Lié au blocage des récepteurs α_1 et H_1

4.2. Effets indésirables périphériques :

Nature de l'effet indésirable	Gravité	Estimation de la fréquence	En savoir plus
Bouche sèche, troubles mictionnels, constipation, mydriase, vision floue	Faible	Assez fréquent	Effets atropiniques liés au blocage des récepteurs cholinergiques
Hypotension, hypotension orthostatique	Potentiellement grave		Liée au blocage des récepteurs α_1 (vasodilatation)
Tachycardie	Modérée		Liée au blocage des récepteurs M_2

Ce sont des effets indésirables de type B qui sont sans rapport avec les propriétés pharmacologiques. [103]

4.3. Effets indésirables métaboliques :

Contrairement aux effets neurologiques et hormonaux, les effets indésirables qui se manifestent sur les métabolismes glucidique et lipidique sont plus fréquents avec l'utilisation des antipsychotiques atypiques (clozapine > olanzapine). Ces anomalies métaboliques constituent des facteurs de risque cardiovasculaire. [103]

Nature de l'effet indésirable	Gravité	Estimation de la fréquence	En savoir plus
Diabète mellitus	Très grave	Fréquent 1ère Gé + et 2ème Gé +++	Informers les patients des règles hygiéno-diététiques, surveiller le poids, la glycémie et le bilan lipidique.
Hyperglycémie	Modérée		
Hyperlipidémie	Modérée		
Gain de poids (obésité)	Modérée à grave		

4.4. Effets indésirables cardiovasculaires :

Nature de l'effet indésirable	Gravité	Estimation de la fréquence	En savoir plus
Allongements de l'espace QTc avec risque de torsades de pointe et risque de mort subite	Potentiellement très grave	Idem 1ère et 2ème Gé	Réaliser un ECG avant tout début de traitement

4.5. Effets indésirables hématologiques :

Nature de l'effet indésirable	Gravité	Estimation de la fréquence	En savoir plus
Neutropénie	Grave		
Agranulocytose	Très grave	1 %	Ne concerne que la clozapine. Le risque est plus important en début de traitement. Surveiller régulièrement la NFS.

4.6. Effets indésirables dermatologiques

Nature de l'effet indésirable	Gravité	Estimation de la fréquence	En savoir plus
Photosensibilisation	Faible		
Pigmentations anormales	Faible		

4.7. Effets indésirables ophtalmologiques Les principaux effets indésirables des antipsychotiques atypiques :

Nature de l'effet indésirable	Gravité	Estimation de la fréquence	En savoir plus
Dépôts cristallins, cornéens, rétinien			

Tableau 12 : les effets indésirables des antipsychotiques atypiques. [92]

	Aripiprazole	Olanzapine	Quétiapine	Risperidone
Dyskinésies aiguës	0	0	0	+
Syndrome parkinsonien	0	0	0	+
Akathisie	++	0	0	++
Épilepsie	+	+	0	+
Prise de poids	0	+++	++	+
Dyslipidémies	0	+++	+	0
Hyperglycémie	0	+++	++	0
Hyperprolactinémie	0	0	0	++
Effets anticholinergiques	0	+	0	0
Allongement du QT	0	0	0	+

5. Les contre-indications des antipsychotiques :

Comme pour tout médicament, les antipsychotiques notamment l'olanzapine, la rispéridone, la quétiapine et l'aripiprazole sont contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à ses excipients.

L'olanzapine est contre-indiqué chez les patients présentant un risque connu de glaucome à angle fermé ou bien un risque de rétention urinaire.

L'Association des antipsychotiques avec des médicaments inducteurs de troubles de la fonction cardiaque est contre-indiqué.

L'association de la quétiapine avec les inhibiteurs du cytochrome P450 3A4, tels que les inhibiteurs de la protéase du VIH et VHC, les agents antifongiques azolés, l'érythromycine, la clarithromycine et la néfazodone, est contre-indiqué. [103]

Précautions d'emploi :

Du fait du risque d'induire une neutropénie et une agranulocytose, l'apparition de fièvre ou de signes d'infection devront faire contrôler l'hémogramme. Toute fièvre inexpliquée nécessite une démarche diagnostique afin d'éliminer un syndrome malin des neuroleptiques, qui engage le pronostic vital.

Du fait du risque d'allongement du QTc et des risques d'arythmies, il faudra s'assurer de l'absence de facteurs de risque supplémentaires, en particulier l'existence de troubles ioniques (la réalisation d'un ECG dans le bilan initial est recommandée).

Enfin, le tableau suivant décrit les bilans et la surveillance clinique et biologique recommandé pour l'utilisation des principaux thymorégulateurs.

[102]

Tableau 13 : surveillance clinique et biologique des thymorégulateurs.

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.

*Chapitre VII : Les
médicaments hors AMM et les
recherches en cours*

I. Les anticonvulsivants :

Comme nous le disions en introduction, seul le valproate, la carbamazépine et la lamotrigine ont fait l'objet d'études assez poussées prouvant leur intérêt thymorégulateur dans l'une des phases de la maladie bipolaire. Néanmoins, la classe des anticonvulsivants est large, et d'autres molécules en faisant partie pourrait présenter une efficacité dans le trouble bipolaire.

A l'heure actuelle, de tels profils moléculaires au sein des anticonvulsivants n'ont pas été prouvés. [34]

L'oxcarbazépine et le topimaratate sont deux molécules présentant une activité thymorégulatrice potentielle, mais ils n'ont pas fait l'objet d'études conduisant à un niveau de preuve assez élevé pour conclure à leur efficacité (que ce soit en traitement curatif ou en prophylaxie des récurrences). [34]

1. L'oxcarbazépine :

L'oxcarbazépine est en fait une prodrogue, dont le métabolite actif est l'eslicarbazépine (énantiomère S de la licarbazépine). Son mécanisme pourrait se rapprocher de celui de la carbamazépine. Ce qui est intéressant avec l'oxcarbazépine et qui doit pousser à poursuivre les recherches sur cette molécule, c'est qu'elle présente a priori moins d'effets indésirables que la carbamazépine (moins sédatrice, moins de toxicité hématologique) et moins d'interactions médicamenteuses via le CYP 3A4. Elle serait aussi plus simple à doser. [23]

L'eslicarbazépine, chimiquement similaire à l'oxcarbazépine, il est utilisé dans le traitement des convulsions partielles en bloquant les canaux de sodiques voltage dépendant. Son action possible en tant que stabilisateur de l'humeur a récemment été étudiée chez 85 patients atteint de troubles bipolaires qui étaient en rémission après un épisode maniaque.

Les patients ont été partagés en trois groupes recevant de l'eslicarbazépine en monothérapie à des doses de 300 mg, 900 mg et 1800 mg, et ont été évalués pendant six mois. [23]

Les résultats de cette étude n'ont pas montré d'efficacité statistiquement significative pour l'un des trois groupes en termes d'amélioration clinique (mesurée par l'échelle d'impression Clinical Global) ou en termes de prévention des rechutes (mesurée par le nombre de sujets ayant développé un épisode maniaque ou dépressif). Cependant, les mesures secondaires d'efficacité ont montré que l'eslicarbazépine dans un dosage de 300 mg à 900 mg était significativement plus efficace que le placebo pour l'obtention de la normothymie après un épisode maniaque. L'eslicarbazépine a également été jugée généralement plus sûre et mieux tolérée. [23]

2. Le topimarate :

Le topiramate quant à lui, est un antiépileptique qui pourrait présenter un effet prophylactique dans certains troubles bipolaires réfractaires aux traitements classiques, utilisé seul ou en association, hors AMM en France. Notons un intérêt particulier de l'utilisation du topiramate en adjonction (add-on) au lithium dans les formes de troubles bipolaires comorbides avec une alcoolodépendance ou un trouble boulimique.

Ses mécanismes d'action comprennent le blocage des canaux sodiques, la potentialisation de la transmission gabaergique, la diminution de l'activité excitatrice du glutamate via les récepteurs AMPA (α-amino-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate) et l'inhibition de certaines isoenzymes de l'anhydrase carbonique. [23]

En coprescription, ce traitement peut modifier les taux plasmatiques des autres traitements.

Les effets indésirables sont essentiellement métaboliques, avec des risques de néphrolithiase par acidose métabolique, neuropsychiatriques (hallucinations), gastro-intestinaux et ophtalmologiques (diminution de l'acuité visuelle réversible et douleurs oculaires pendant le 1 mois). On constate une perte de poids de 7 % de la masse corporelle chez 13 % des patients et un effet anti-craving, ce qui incite parfois à le coprescrire lors d'une comorbidité avec un trouble des conduites alimentaires avec composante boulimique sévère. [34],

La mise en place du traitement est progressive après un examen clinique complet et un contrôle du bilan hépatique, de la numération formule sanguine et β-HCG chez les femmes en âge de procréer.

On augmentera de 50 mg par semaine le traitement jusqu'à une dose comprise entre 200 et 600 mg que l'on adaptera à la fonction rénale. Il est indispensable de prescrire une bonne hydratation en raison du risque de néphrolithiase.

Le topiramate est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au topiramate ou aux sulfamides et son utilisation est déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement. [34],

3. Les benzodiazépines :

Les benzodiazépines disposant, parmi leurs différentes actions, d'un effet anticonvulsivant, peuvent être évoquées ici. Leur efficacité, notamment dans la manie, n'a pas été démontrée elles ne semblent donc pas avoir un effet thymorégulateur en elles-mêmes. [34],

Par contre, elles restent souvent co-prescrites avec les antipsychotiques, notamment dans le traitement curatif des phases maniaques : en effet, leur action sédatrice, associée à celle des neuroleptiques, permet un contrôle plus rapide de la crise aiguë, et permet de « patienter » durant la phase de latence des thymorégulateurs anti-maniaques. [23]

Oxcarbazépine, topimarate et benzodiazépines n'ont peut-être pas un effet thymorégulateur intrinsèque, cependant ces molécules représentent des possibilités thérapeutiques adjuvantes intéressantes dans le trouble bipolaire, notamment en cas de résistance aux traitements de première intention. [34]

4. La prégabaline :

La prégabaline est communément utilisée dans le traitement des troubles anxieux généralisés, dans les douleurs neuropathiques et comme traitement anti épileptique.

La structure chimique de Pregabalin est considérée comme analogue à GABA et se lie à la sous-unité $\alpha\text{-}2\delta$ du canal de calcium voltage dépendant. L'utilisation possible de la prégabaline comme traitement adjuvant a été abordée dans une étude chez 58 patients souffrant de troubles bipolaires réfractaires. Une amélioration significative a été notée dans l'échelle CGI (Impression globale clinique) Chez 41% des patients ayant reçu une dose moyenne de 72 ± 69 mg / j,

une. Chez ces patients pendant 2 mois, la prégabaline a démontré des propriétés antidépressives (29%) ou antimaniaques (21%) ou stabilisantes (50%), tandis que 42% continuaient à la recevoir après 3 ans. Ces résultats indiquent que la prégabaline pourrait jouer un rôle dans la thérapie d'entretien.

Les autres anticonvulsivants prêtent encore plus à la controverse et auront besoin d'études supplémentaires pour arriver aux conclusions quant à leur efficacité dans les troubles bipolaires. Les essais déjà menés (pour la gabapentine, la phénytoïne, le lévétiracétam, se basent sur des effectifs très faibles, d'une part, et d'autre part concluent à des résultats d'efficacité mitigés. Pour certains anticonvulsivants, (dont, pour exemple, le felbamate, le vigabatrin) les données sur une éventuelle efficacité dans la bipolarité sont tout simplement inexistantes. [23]

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

En conclusion, depuis les premières utilisations historiques des anticonvulsivants (valproate puis carbamazépine), qui ont conduit à des preuves d'efficacité de haut niveau, seule la lamotrigine a elle aussi démontré son efficacité thymorégulatrice. L'idée que l'ensemble de la classe des anticonvulsivants pourrait présenter un effet stabilisateur de l'humeur semble fausse, ou, à défaut, les preuves du contraire sont insuffisantes. Néanmoins ces autres molécules ne sont pas dénuées d'intérêt et peuvent présenter une action psychotrope adjuvante dans la prise en charge des troubles bipolaires (anxiété, insomnie, etc.). [23]

Le tableau suivant récapitule l'efficacité thymorégulatrice des différents anticonvulsivants. Tableau 14 : effets thymorégulateurs des anticonvulsivants. [23]

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

II. Antidépresseurs :

Leur utilisation dans les troubles bipolaires, en particulier au long cours, est de plus en plus controversée, en particulier pour les molécules les plus accélératrices de cycles comme les tricycliques.

En cas d'épisode dépressif, en particulier sévère, le recours aux antidépresseurs peut être nécessaire, à doses modérées et sur une durée courte. Rappelons toutefois que le risque de virage maniaque ou mixte varie de 30 à 70 % chez les patients bipolaires de type I sous tricycliques. L'utilisation chronique d'antidépresseurs pourrait également favoriser l'induction de cycles rapides. Cette notion probablement fondée demeure encore discutée. Dans tous les cas on utilise les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) ou les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) de préférence en association avec un thymorégulateur. L'utilisation des tricycliques est réservée à certaines situations spécifiques de dépression sévère et résistante, comme alternative à l'ECT. Aux États-Unis, la fluoxétine a l'indication de traitement des dépressions bipolaires et l'association avec l'olanzapine est même commercialisée. [23]

III. Les antipsychotiques :

1. La paliperidone :

La paliperidone appartient à la classe des antipsychotiques atypiques, agissant principalement comme antagoniste des récepteurs de la dopamine et de la sérotonine, il est indiqué pour le traitement de la schizophrénie et du trouble schizo-affectif.

Dans une étude, des patients bipolaires (n = 152), en phase de rémission et traité par paliperidone ER (libération prolongée), ont été comparés à des patients traités par placebo après la récession (n = 148) en phase de maintenance. [104]

Cette étude ayant comme objectif d'évaluer le suivi sur 41 mois et d'évaluer les rechutes pour n'importe quel épisode d'humeur majeur (dépressif ou maniaque) a montré que le temps moyen de rechute chez les sujets qui ont reçu de la palipéridone était de 558 jours comparativement à 283 jours chez ceux recevant du placebo. Cependant, cette découverte était statistiquement significative en ce qui concerne la prévention des épisodes maniaques mais non dépressifs. [104]

2. La cariprazine :

La cariprazine est un nouvel antipsychotique atypique avec un nouveau profil pharmacologique, il agit comme un agoniste partiel du récepteur D2, D3.

Les études ont montré une bonne tolérance et une bonne sécurité, mais aussi une efficacité lors ce qu'il s'agit du traitement de l'épisode maniaque et mixte, quand on a des indicateurs en faveur d'une dépression bipolaire.

Une étude a été réalisée sur une période de deux semaines sur la phase 3 et a concernée 402 patients atteints de troubles bipolaires afin d'examiner la sécurité Et la tolérance du traitement. [105]

Cette étude a obtenu des résultats prometteurs pour son administration à plus long terme, car l'effet secondaire principal était l'apathie (32,6%), mais cela n'a entraîné l'arrêt du traitement que chez 4,7% des personnes qui l'ont présenté. [105]

3. La lurasidone :

La lurasidone est un nouvel antipsychotique atypique qui a été approuvé pour le traitement de la dépression bipolaire, soit en monothérapie, soit en complément du traitement.

En ce qui concerne la prévention des rechutes, la lurasidone a été étudiée dans des essais triphasés 3, un double aveugle, Un essai ouvert comme traitement complémentaire et un essai ouvert en monothérapie pendant 28, 12 et 52 semaines respectivement. Les résultats de ces études sont attendus. [105]

4. L'asenapine :

L'asenapine est un antipsychotique atypique pour le traitement de la schizophrénie, de l'épisode maniaque / mixte et de la dépression bipolaire, Il est étudiée en monothérapie dans un essai en double aveugle, par rapport au placebo pour la prévention de l'épisode d'humeur. [104]

5. L'aripiprazole :

L'aripiprazole est utilisé en monothérapie, en traitement adjuvant pour les épisodes maniaques / mixtes ou comme traitement d'entretien, D'autre part son efficacité dans la dépression bipolaire est controversée. Pour l'instant, deux essais en phase 3 sont en cours ils ont comme objectif d'étudier de l'utilisation de l'aripiprazole injectable à longue durée comme traitement de maintenance du trouble bipolaire sur une période de 52 semaines. [104]

IV. Dextromethorphan :

Le Dextromethorphan est largement utilisé comme un antitussif, cependant il a été rapporté avoir des effets neuroprotecteurs sur les neurones dopaminergiques et des propriétés anti-inflammatoires associées à la dégénérescence neuronale dans des modèles expérimentaux et des essais cliniques.^{7,8} De plus, en partageant les propriétés pharmacodynamiques similaires à La kétamine, principalement comme antagoniste des récepteurs NMDA et agoniste des récepteurs opioïdes σ_1 et σ_2 , la possibilité de l'utiliser en tant qu'antidépresseur est en cours d'investigation. [104]

Dans une récente étude de phase 3, le dextrométhorphan a été administré pendant 12 semaines en comme traitement adjuvant (30 mg et 60 mg) chez 309 patients atteint de troubles bipolaires recevant du valproate, l'étude a inclus également 123 sujets témoins (recevant du valproate et du placebo)

L'étude a montré une bonne efficacité pour ceux qui prennent du dextrométhorphan comme traitement complémentaire en termes de mesure YMRS (Young Mania Rating Scale) et HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) [104]

Cette constatation encourage une recherche plus approfondie sur rôle thérapeutique potentiel du dextrométhorphan dans le traitement de maintenance du trouble bipolaire. [104]

V. Memantine :

Le mémantine est indiqué pour le traitement de la maladie d'Alzheimer modérée à sévère, en agissant comme antagoniste des récepteurs NMDA.

Bien qu'il existe des données indiquant un rôle synergique possible de la mémantine en tant que stabilisateur de l'humeur, éventuellement dans le contexte de la neuroprotection / neurogénèse, comme agent antidépresseur et antimaniaque, il n'y a pas eu de preuve en faveur de ces actions thérapeutiques.

Dans une étude sur une période de 12 semaines, phase 2-3, en double aveugle, la mémantine a été comparée au placebo en tant que traitement adjuvant chez les patients prenant du valproate sans constater de différence significative en termes d'efficacité. Cependant, les études sur cette molécule continuent à être menées en L'attente de résultats plus favorables. [104]

VI. Cytidine et acides gras oméga 3 :

Les acides gras de cytidine et d'oméga 3 pris en tant que suppléments alimentaire naturels ont une action neurotrophique et neuroprotectrice.

Leur rôle dans le trouble bipolaire n'est pas clair, en l'absence de preuves concernant son efficacité. une étude en double aveugle a été réalisée sur une période de quatre mois, sur des groupes de patients bipolaires qui ont reçu en traitement additif : (a) acides gras oméga 3 et (b) Les acides gras oméga 3 et la cytidine, comparés à un groupe recevant un placebo en termes de prévention de la rechute. [104]

Parmi les groupes comparés, aucune différence notable n'a été observée que ce soit en termes de prévention des rechutes ou en termes d'amélioration des symptômes, mesurée par les échelles de la manie et de la dépression. [104]

VII. Taurine :

La taurine est un acide aminé présent dans le cerveau humain, il montre une activité antioxydante et il a un effet potentiel sur la stabilisation de la membrane cellulaire et la modulation de la signalisation du calcium.

Il peut avoir une activité antidépressive, comme le montrent des tests expérimentaux ainsi que des propriétés antiépileptiques. Son rôle dans le traitement de maintenance des troubles bipolaires a été étudié dans un essai de phase 2, mais aucun résultat n'a encore été signalé. [104]

VIII. Les anticorps spécifiques contre la digoxine (FAB) :

Les composants du système nerveux central sont impliqués dans la physiopathologie des troubles de l'humeur, un essai de phase 2 a examiné le profil d'innocuité et d'efficacité des anticorps spécifiques contre la digoxine (FAB) chez les patients atteints de trouble bipolaire, sans aucune mesure de résultat annoncée pour le moment. [104]

IX. L'armodafinil :

L'armodafinil est un inhibiteur du transporteur de la dopamine de faible affinité qui a été approuvé par la FDA pour le traitement de la somnolence excessive chez les adultes atteints de narcolepsie. Dans une étude, Armodafinil a démontré une efficacité pour la dépression aiguë chez les adultes atteints de trouble bipolaire de type 1 en tant que traitement adjuvant dans la phase 1 de la recherche. Cependant, un deuxième essai de ce type était négatif. [105]

X. Les Essais cliniques en cours dans le traitement de maintenance du trouble bipolaire :

Ces essais concernent 3 agents pharmacologiques :

1. Inositol Hexaphosphate (IP6):

L'IP6 est impliqué dans le système intracellulaire du second messager du phosphatidylinositol, Il présente une action antidépressive potentielle dans la dépression bipolaire, comme le montrent des études. Dans un essai de phase 1 en cours, l'IP6 sera étudié en termes de sécurité et d'efficacité en tant que traitement adjuvant au lithium et sera comparé à la lamotrigine concernant leurs propriétés antidépressives et stabilisantes. [104]

2. ELND005 (Scyllo - Inositol) :

ELND005 est expérimenté pour le traitement de la maladie d'Alzheimer car il semble agir comme un inhibiteur de l'agrégation de l'amyloïde- β . Un essai clinique de phase 2 en double aveugle pour ELND005 comme traitement complémentaire dans la thérapie d'entretien du trouble bipolaire a récemment été interrompu par la société parrainante pour des raisons financières. [104]

3. Ramelteon :

Ramelteon se lie aux récepteurs mélatonergiques MT1 et MT2. Au-delà de son utilisation comme hypnotique, il peut jouer un rôle dans la régulation des rythmes circadiens, dont le maintien est particulièrement important pour prévenir la récurrence des épisodes bipolaires. Alors qu'une étude de phase 4 a annoncé l'efficacité de ramelteon comme thérapie d'entretien, un essai de phase 3 sur sa forme sublinguale, visant à trouver d'autres modes d'administration, a récemment été suspendu pour des raisons financières. [104]

4. Les Études précliniques pour la thérapie d'entretien pour le trouble bipolaire :

Ces études ont révélé un nombre d'agents pharmacologiques, qui ont montré une efficacité dans des modèles expérimentaux sur la manie et la dépression.

5. CK01 :

Le CK01 inhibe la fonction de la caséine kinase 1 (CK1) ϵ / δ , qui est censé être impliquée dans la modulation de l'horloge moléculaire et donc le rythme circadien. L'horloge moléculaire, porte une mutation dans l'une des protéines essentielles responsable du maintien du rythme circadien et présente une perturbation importante de celui-ci, Ceci accompagne un profil comportemental phénotypiquement similaire à la manie humaine.

Dans une étude comparative chez des souris traités par le CK01 et par le lithium. Les résultats ont montré un revirement du comportement d'hyperactivité et d'anxiété (lithium) et un revirement partiel du phénotype de dépression³⁹ chez le modèle de test. Les résultats ci-dessus suggèrent que les agents pharmaceutiques qui inhibent CK1 peuvent avoir une valeur thérapeutique pour le trouble bipolaire. [104]

6. Ebselen :

L'Ebselen a des propriétés antioxydantes qui inhibe l'inositol monophosphatase (IMP).

On a observé qu'il mime l'action du lithium, probablement par la voie neurobiologique commune de l'inhibition du recyclage de l'inositol, et qu'il présente une efficacité similaire au stade préclinique.

Il s'est avéré efficace dans la dépression et dans la manie et en attente d'études plus approfondies. [104]

7. Peptide TAT – KLCpCDK :

On a constaté que ce peptide avait des propriétés semblables au lithium, inhibant la glycogène synthase-3 kinase (GSK-3), tout en montrant l'efficacité dans les deux modèles de dépression et de manie. [104]

8. Cpd-60 :

Le Cpd-60 agit comme inhibiteur sélectif de l'histone désacétylase (HDAC 1/2), modulant la chromatine et l'expression du gène dans le cerveau de la souris. La preuve de son efficacité a été trouvée dans les modèles de la manie et de la dépression. L'inhibition du HDAC peut être une cible candidate pour le développement d'agents agissant sur l'épigénétique qui auraient un rôle thérapeutique dans le trouble bipolaire. [104]

9. Butyrate de sodium (SB) :

Ce composé, de manière similaire à Cpd-60, inhibe HDAC et présente simultanément une activité neurotrophique. L'administration de SB dans les modèles expérimentaux de manie et de dépression a entraîné une amélioration des comportements, indiquant un rôle possible de stabilisation de l'humeur. [104]

Chapitre VIII : Protocoles thérapeutiques

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. 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. [37]

Nous avons également évoqué le fait qu'il n'existait pas de recommandations professionnelles fondées sur les preuves en France. Néanmoins, les travaux internationaux peuvent facilement être adaptés aux molécules disposant de l'AMM en France, d'une part, et d'autre part, l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie (AFPBN) a publié des recommandations formalisées d'expert sur lesquelles les cliniciens peuvent aussi s'appuyer. [64]

La recherche dans le domaine de la bipolarité, malgré toutes les interrogations et les zones d'ombre qu'elle suscite, avance à grands pas et les stratégies médicamenteuses qui y sont corrélées évoluent rapidement : pour exemple, les recommandations de l'AFPBN de 2010 ont ainsi été mises à jour en 2014. [64]

Il serait trop fastidieux de procéder à un état des lieux chronologique et international des recommandations professionnelles, nous nous limiterons donc à présenter les derniers éléments dont les cliniciens disposent.

I. Recommandations professionnelles les plus récentes : des consensus et des Divergences

1. Généralités :

Avant toute chose, il faut garder à l'esprit que, schématiquement, le trouble bipolaire est une succession de phases, chacune répondant à des objectifs thérapeutiques différents [37] :

□□ on définit arbitrairement la phase aiguë comme une période de 6 à 12 semaines si le traitement est efficace. Le but de la prise en charge est le retour à une humeur « normale » ;

□□ dans les six mois suivants l'épisode aigu, on parle de traitement de consolidation ;

□□ Une fois passé ce semestre, on parle de traitement de maintenance.

Ensuite, de nombreux paramètres doivent guider et interpeller le clinicien dans son choix de molécule : outre la distinction trouble bipolaire de type I et trouble bipolaire de type II, il sera important d'analyser les caractéristiques de l'épisode en cours (par exemple les symptômes psychotiques ou mixtes), mais également d'envisager la pathologie dans sa globalité : s'agit-il d'un épisode inaugural ? Quelle est la polarité prédominante dans l'évolution de la maladie sur la vie entière du sujet ? Retrouve-t-on des cycles rapides ? Des comorbidités somatiques ou psychiatriques ? Y a-t-il un traitement prophylactique déjà mis en place et si oui, quelle est la molécule utilisée ? [64]

Notons d'ailleurs ici que le trouble bipolaire de type II est particulièrement complexe à appréhender du point de vue pharmacologique car les données sont rares, et, par ailleurs, les études dont elles sont issues souffrent de faiblesse méthodologique. En effet, on a déjà évoqué la difficulté à diagnostiquer la bipolarité de type II, expliquant que les essais cliniques « mélangent » souvent patients bipolaires de type I et bipolaires de type II. [42]

2. Dernières recommandations professionnelles :

Nous le disions, les groupes d'experts sont nombreux et leurs recommandations quant aux stratégies à adopter sont parfois divergentes et prêtent à controverse. Le tableau ci-dessous présente les *guidelines* produites par ces différents groupes de travail en 2014 pour les traitements des épisodes aigus: [62]

Tableau 15 : Stratégies thérapeutiques de première ligne de recommandations de pratique clinique (RPC) dans la prise en charge d'un épisode maniaque, dépressif bipolaire et mixte. [62]

RPC	NICE National Institute of Clinical Excellence	BAP British Association for Psycho-pharmacology	WFSBP World Federation of Societies of Biological Psychiatry	NHMRC National Health and Medical Research Council	CANMAT Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments	AFPNB Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie	ICG International Consensus Group
Références	NICE, 2006	Goodwin et al., 2009	Grunze et al., 2009, 2010, 2013	Mahlh et al., 2009	Yatham et al., 2013	Llorca et al., 2010	Calabrese et al., 2008 ; Frye et al., 2011
Épisode maniaque	Monothérapie Sévère : AP2G, ECT Non sévère : Li, VPA Association	Sévère : AP2G, VPA Non sévère : Li, AC (VPA, CBZ), AP2G	Li, AC (VPA, CBZ), AP2G (ARP, ASN, QTP, OLZ, RSP), HAL	Li, VPA, AP2G (ARP, QTP, OLZ, RSP)	Li, VPA, AP2G (ASP, ARP, QTP, QTP xr, OLZ, RSP)	Li, AC (VPA, VPM), AP2G (ARP, OLZ, RSP)*, HAL, ECT	
				Li/VPA + AP2G	Li/VPA + AP2G	Li/VPA + AP2G	
Épisode dépressif bipolaire	Monothérapie Sévère : ECT Association Modéré : Li/AC/SGAs + SSRI, Li/ AC + QTP + LMT	Sévère : ECT Modéré/léger : QTP, LMT Modéré : Li/VPA/AP2G + IRS	QTP	Li, LMT, AP2G (OLZ, QTP)	Li, LMT, QTP	LMT, ECT Li/AC/SGAs + IRS	Li, LMT, QTP
					Li/VPA + IRS OLZ + bupropion Li + VPA		
Épisode mixte	* Comme un épisode maniaque *		VPA, OLZ, QTP, VPA + OLZ		VPA, AP2G (ARP, OLZ, RSP), Li/VPA + AP2G		

AMl : amisulpride ; AP2G : antipsychotique de seconde génération ; ARP : aripiprazole ; ASE : asenapine ; CBZ : carbamazépine ; CLZ : clozapine ; ECT : électroconvulsivothérapie ; Hal : halopéridol ; IRS : inhibiteur de la recapture de la sérotonine ; Li : lithium ; LMT : lamotrigine ; OLZ : olanzapine ; QTP : quétiapine ; RSP : risperidone ; VPA : valproate ; VPM : valpromide.

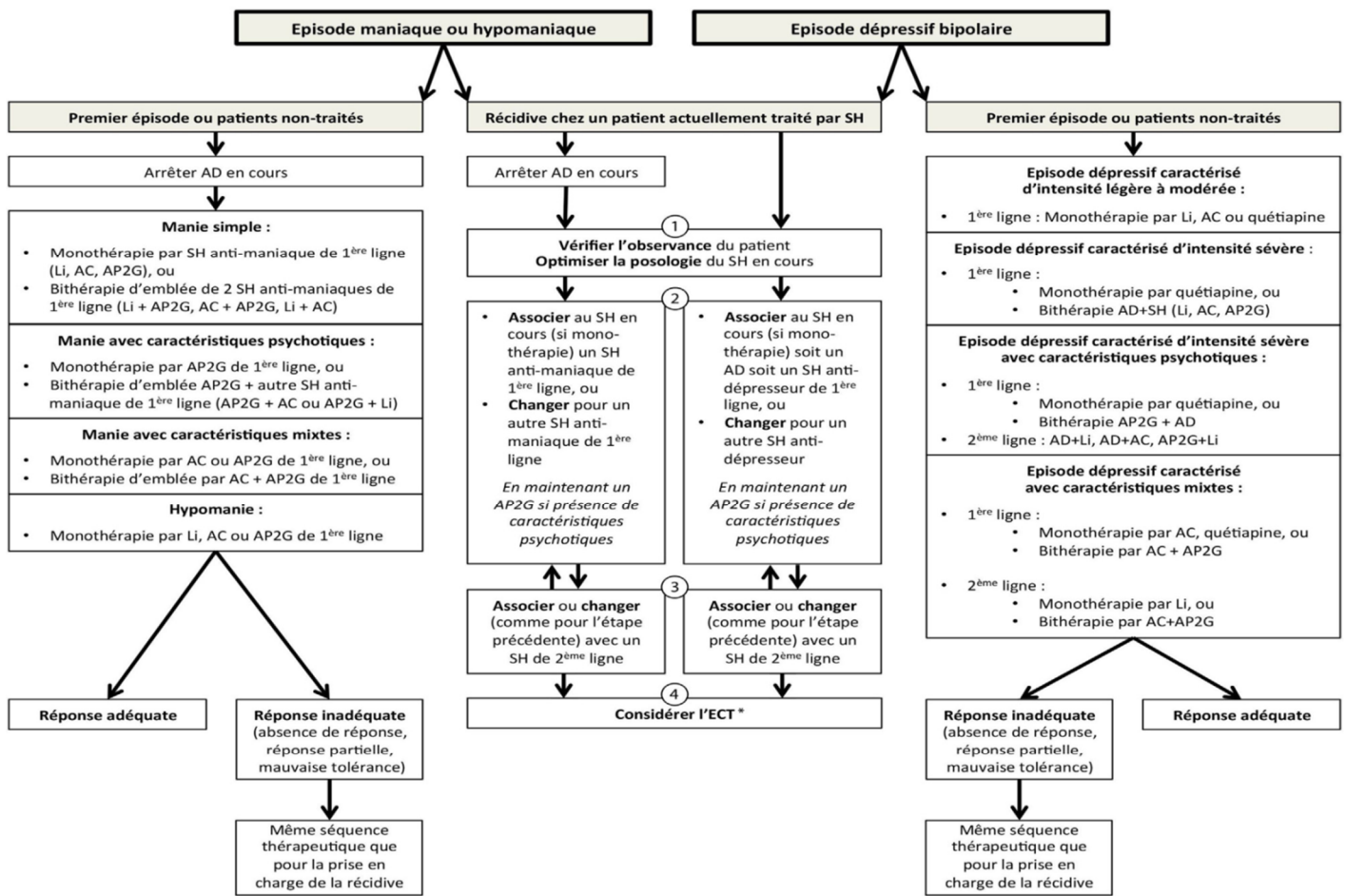
* : la quétiapine XR n'était pas encore commercialisée lors de l'élaboration de cette recommandation.

L'AFPNB recommande une liste de médicaments pour le traitement du trouble bipolaire :

	Manie	Hypomanie
1^{re} ligne	Lithium AC : valproate, valpromide AP2G : aripiprazole, olanzapine, quétiapine, rispéridone ECT	Lithium AC : valproate, valpromide AP2G : aripiprazole, olanzapine, quétiapine, rispéridone
2^e ligne	AC : carbamazépine, oxcarbazépine AP2G : amisulpride, clozapine AP1G : halopéridol, loxapine	AC : carbamazépine, oxcarbazépine AP2G : amisulpride AP1G : halopéridol

Tableau 16 : molécules ou thérapeutiques recommandées dans le traitement de la manie ou de l'hypomanie.[64]

L'AFPBN, présente de façon synthétique – et peut-être plus lisible – les dernières recommandations professionnelles sous forme d'arbre décisionnel :



* : ECT en 1^{ère} intention si pronostic vital engagé (ex : manie furieuse, mélancolie délirante...) ou si antécédent de réponse. Si présence de cycles rapides ou si caractéristiques mixtes : AD contre-indiqués (même en association avec un SH).

AC : anti-convulsivant ; AD : anti-dépresseur ; AP2G : anti-psychotique de deuxième génération ; ECT : électro-convulsivo-thérapie ; Li : lithium ; SH : stabilisateur de l'humeur

Place de la bithérapie en stratégie de 1^{ère} ligne

Certaines recommandations professionnelles préconisent dans la prise en charge d'un épisode maniaque une bithérapie d'emblée dans les formes les plus sévères. Les experts de notre panel considèrent comme licite l'emploi d'une bithérapie d'emblée dans les formes les plus sévères.

Place des antipsychotiques d'action prolongée (APAP) dans le trouble bipolaire : Les experts recommandent d'utiliser de manière préférentielle un APAP pour les patients :

- peu observant ou ayant des rechutes fréquentes ;
- à polarité prédominamment maniaque et indifférenciée ou ayant des comorbidités psychiatriques (addiction, trouble anxieux).

Utilisation des AD dans le traitement de maintenance du trouble bipolaire :

Les experts contre-indiquent l'utilisation des AD :

- en monothérapie ;
- en association avec un SH, chez les patients à cycle rapide.

Il est déconseillé d'utiliser un AD chez les patients ayant des antécédents de virage de l'humeur sous Traitement AD.

Place de la bithérapie de SH dans le traitement de maintenance du trouble bipolaire

Les experts préconisent en 1^{re} ligne :

- une monothérapie d'un SH ;
- **si** critère de sévérité (**rechute** fréquente, symptômes résiduels)

Figure 14 : Algorithme décisionnel résumant les différentes stratégies thérapeutiques lors d'un épisode thymique. [64]

2.1. Dans les phases maniaques, hypomaniaques ou mixtes :

Dans 90% des cas, un épisode maniaque inaugural conduira à un trouble bipolaire de type I. Partant de ce constat, on considère que l'instauration d'emblée d'un traitement thymorégulateur est la règle. [52] L'objectif de la prise en charge médicamenteuse est ici une efficacité rapide afin de diminuer la symptomatologie. [41]

Le consensus se porte en première ligne sur le lithium, le valproate, et les AP2G (sauf la clozapine) [43], et conseille l'arrêt du traitement par antidépresseur. [41]

La monothérapie en première intention est la recommandation de tous les groupes de travail [62], 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. [23] 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). [41] Les recommandations diffèrent donc entre les groupes de travail en fonction de leur positionnement : privilégier l'efficacité ou privilégier la sécurité. [41]

Seule l'*American Psychiatric Association* propose une troisième alternative au sujet de la bithérapie : que celle-ci soit instaurée d'emblée en cas de traitement de maintenance déjà en place. [41]

Pour les épisodes maniaques mixtes, les recommandations professionnelles trouvent plus difficilement un terrain d'entente, et on divise grossièrement les guidelines en deux :

- ceux, comme la HAS et le NICE, qui ne font pas de différence entre un épisode Maniaque mixte et un épisode maniaque typique [62] ;

- ceux – CANMAT, WSFBP, NHRMC – qui préconisent l'utilisation en première intention de molécules ayant un profil a priori plus efficace dans les épisodes mixtes : valproate, carbamazépine, et certains AP2G. [62] Dans ce contexte, le lithium serait moins efficace [41], mais cette infériorité est controversée ; [43]

- l'AFPBN est le seul groupe de travail à recommander la bithérapie lithium – AP2G en première intention dans la mixité. [62]

Les dépressions bipolaires mixtes, quant à elles, font pour l'instant l'objet de peu d'études et l'on dispose de peu de données au sujet de leur prise en charge médicamenteuse. Ceci dit, l'utilisation de la quétiapine, seule ou en association au lithium, semble être une alternative thérapeutique intéressante. [66]

2.2. Dans la dépression bipolaire :

Comme pour la manie mixte, la prise en charge médicamenteuse de l'épisode dépressif majeur bipolaire n'est pas consensuelle. Déjà, la place du lithium est controversée : nous l'avons évoqué dans la partie à son sujet, en fonction des études positives et/ou négatives prises en compte dans l'élaboration des recommandations internationales, son intérêt passe de molécule de première ligne à un rôle de dernier recours (rang D sur une échelle de A à F). [45] 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. [45] L'autre, plus anecdotique, tient dans le fait que l'étude négative prise en compte par la WFSBP pour déterminer le rang d'utilité du lithium utilise des lithiémies relativement basses, et sur une durée jugée assez courte (les rechutes à six mois sont nombreuses, il semble donc difficile de conclure à l'efficacité d'une molécule dans ce délai [37]) : la méthodologie employée – et donc les résultats qui en découlent – peut être sujet à critiques. [62]

La connaissance des efficacités curatives ou préventives des différentes classes pharmacologiques (lithium, anticonvulsivants, antipsychotiques) peut orienter le clinicien vers le choix d'une molécule plutôt qu'une autre. Le lithium et les anticonvulsivants semblent avoir un bon profil thérapeutique (*Figure 15*).

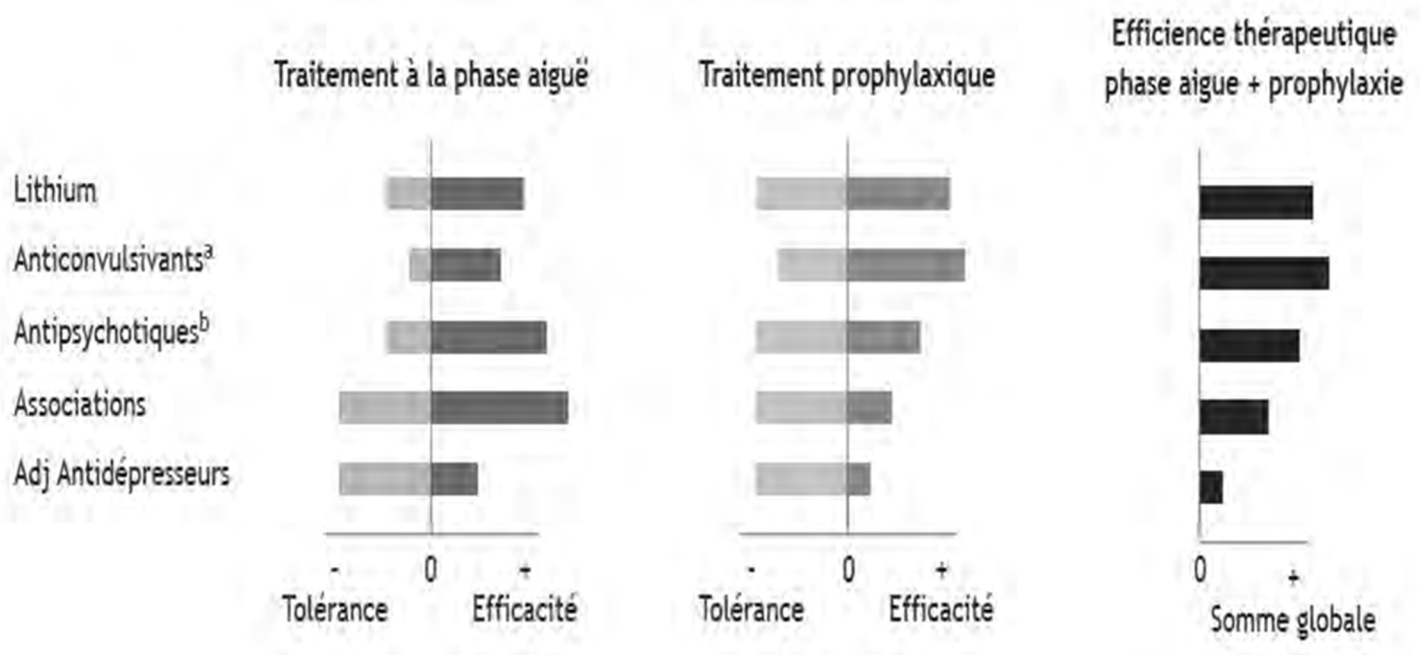


Figure 15: Efficacité des classes pharmacothérapeutiques dans le traitement de la dépression bipolaire. [44]

- La lamotrigine apparaît être particulièrement efficace dans la prévention des récurrences dépressives. Il y a un niveau de preuve plus limité pour le valproate et pour la carbamazépine.

- Le manque d'efficacité de ces molécules est lié au faible nombre d'études disponibles dans le traitement prophylactique de la dépression bipolaire. Les niveaux de preuve les plus élevés concernent la quétiapine puis l'olanzapine.

L'utilisation des antidépresseurs dans la dépression bipolaire est controversée. Nous discuterons à la fin de cette partie des débats qui animent la communauté scientifique sur leur place dans la stratégie thérapeutique de la bipolarité. En pratique, de nombreux médicaments sont utilisés pour traiter la dépression bipolaire et sont représentés dans les figures suivantes :

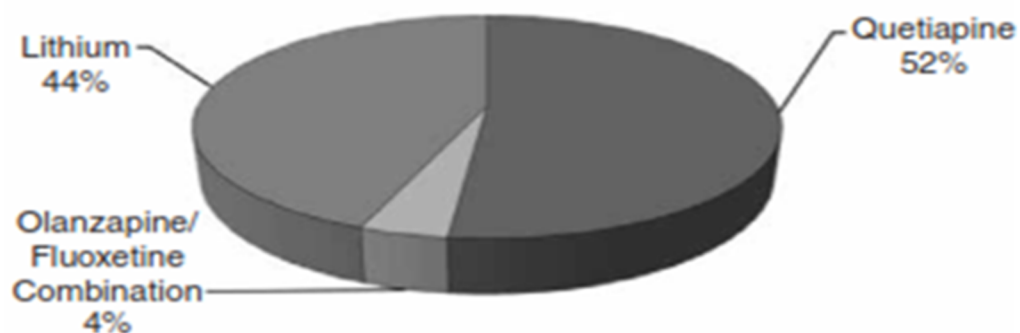


Figure 16 : l'utilisation des médicaments dont l'efficacité dans le traitement de la dépression bipolaire est prouvée.[44]

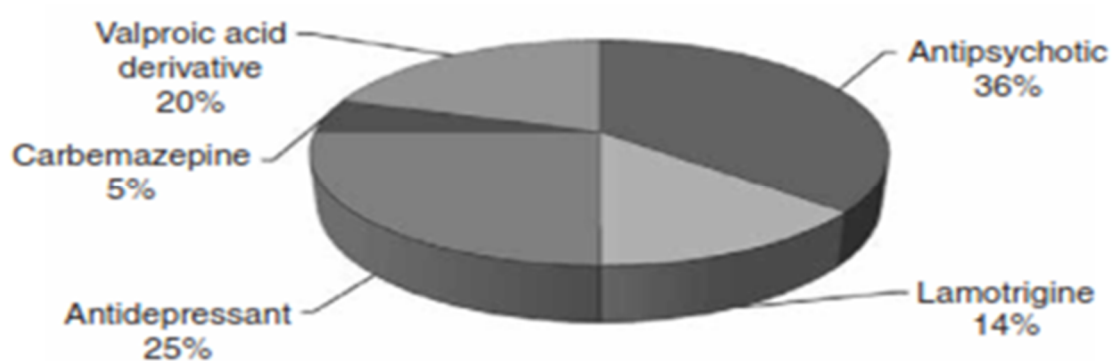


Figure 17 : l'utilisation des médicaments dont l'efficacité dans le traitement de la dépression bipolaire n'est pas encore prouvée. [44]

Traitement des épisodes dépressifs caractérisés dans le cadre d'un trouble bipolaire :

Molécules ou thérapeutiques recommandées :

Les molécules ou thérapeutiques ayant un effet antidépresseur à la phase aiguë sont présentées par ordre Alphabétique dans chaque classe médicamenteuse :

- ECT ;
- Lithium ;
- AC : **carbamazépine**, lamotrigine, oxcarbazépine, valproate, valpromide ;
- AP2G : aripiprazole, olanzapine, **quétiapine** ;
- AD associé à un SH anti-maniaque.

Les experts considèrent que l'association : SH antimaniaque + AD a un effet antidépresseur dans la prise en Charge d'un épisode dépressif caractérisé au cours d'un trouble bipolaire.

Dans ces conditions : **SH anti-maniaque** : Li, AC ou AP2G + AD : 1^{re} ligne : Inhibiteur de la recapture de la Sérotonine (IRS) ; [44]

2^e ligne : **Inhibiteur de la recapture de la Sérotonine Noradrénergique (IRSNA), agomélatine**, mirtazapine, miansérine, tianeptine.

Les IMAO sont contre-indiqués et les Tricycliques sont déconseillés.

Utilisation des AD dans la dépression bipolaire

Les experts contre-indiquent l'utilisation des AD :

- En monothérapie ;
- **En association** avec un **SH**, dans l'épisode dépressif caractérisé avec caractéristiques mixtes ou **en cas** de trouble bipolaire avec cyclo-rapide.

Il est déconseillé d'utiliser un AD chez les patients ayant des antécédents de virage de l'humeur sous traitement AD [44]

2.3. Dans le traitement prophylactique des récurrences :

« Le pronostic de la maladie se trouve moins dans le traitement des phases aiguës que dans la gestion des périodes d'équilibre et la prophylaxie de nouveaux épisodes. » [37]

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. [37] 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. [38]

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. [52] En effet, en pratique, les recommandations professionnelles ne font pas la différence entre les deux types de traitements. [52]

En prophylaxie des récurrences thymiques, il est très difficile d'obtenir un consensus (*Tableau 17*).

Premièrement, les données disponibles sur la durée du traitement sont relativement rares et ne permettent pas de conduire à un accord commun. [43] La durée préconisée par le NICE est d'au moins deux ans après l'instauration du traitement suite à un épisode inaugural. Elle porte cette durée à cinq ans s'il existe des facteurs de sévérité : mixité, symptômes psychotiques, comorbidités

addictives, ou environnement délétère (précarité, isolement social). [43] Pour la WFSBP, il n'y a pas de durée limite dans le temps, la poursuite du traitement aussi longtemps que possible est la règle dès lors que le diagnostic de bipolarité a été établi. [43]

Deuxièmement, les questions soulevées concernent la poursuite des associations médicamenteuses qui ont pu être mises en place durant les épisodes aigus. [41] Nous disions en effet que si l'efficacité est meilleure, le profil de tolérance est moins bon que lors d'une monothérapie. Il est donc conseillé de conserver l'association médicamenteuse en fonction du profil du patient (polarité prédominante dans l'évolution de la pathologie, réponses antérieures aux traitements, etc.), et de revenir à la monothérapie dès que possible. [62]

Tableau 17 : Stratégies thérapeutiques de première ligne de recommandations de pratique clinique (RPC) dans le traitement préventif du trouble bipolaire. [62]

RPC	NICE National Institute of Clinical Excellence	BAP British Association for Psycho- pharmacology	WFSBP World Federation of Societies of Biological Psychiatry	NHMRC National Health and Medical Research Council	CANMAT Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments	AFPBN Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychophar- macologie	ICG International Consensus Group
Références	NICE, 2006	Goodwin et al., 2009	Grunze et al., 2009, 2010, 2013	Mahli et al., 2009	Yatham et al., 2013	Llorca et al., 2010	Calabrese et al., 2008 ; Frye et al., 2011
Tout type d'épisode	Li VPA OLZ		Li LMT ARP, QTP	VPA ARP, OLZ, QTP	Li, VPA OLZ, QTP, Li/VPA+QTP		
Prévention manie	Li VPA	Li VPA AP2Gs (ARP, QTP, OLZ)	Li ARP, QTP	Li	ARP, RSP à action prolongée	Li VPA/VPM, CBZ, OXC ARP, OLZ, RSP, CLZ	
Prévention dépression	Pas de manie récente : LMT QTP LMT+Li/VPA/ AP2G	LMT QTP	LMT QTP	LMT	LMT	Li, LMT, VPA/VPM OLZ	Li LMT QTP+LMT Li+LMT, Li+QTP

AP2G : antipsychotique de seconde génération ; ARP : aripiprazole ; CBZ : carbamazépine ; CLZ : clozapine ; Li : lithium ; LMT : lamotrigine ; OLZ : olanzapine ; QTP : quetiapine ; RSP : rispéridone ; VPA : valproate ; VPM : valpromide.

Comme nous l'avons vu, le lithium occupe une place majeure dans le traitement préventif des récurrences, avec un bémol concernant le versant dépressif qui serait moins bien maîtrisé que les récurrences maniaques. [35] Ces avis au sujet du lithium sont en adéquation avec la méta-analyse de Geddes et *al* : dans celle-ci, comparé au placebo, le risque relatif (RR) était statistiquement favorable pour le lithium dans la prévention des rechutes en général (« tout type d'épisode » : Li > Pbo ; RR 0.65 ; 0.5-0.84), favorable également dans le cas des rechutes maniaques (Li > Pbo ; RR 0.62 ; 0.40-0.95). [67]

A l'inverse, dans la prévention des récurrences dépressives, le risque relatif du lithium était défavorable (Li = Pbo ; RR 0.72 ; 0.49-1.07).

Le propos se doit d'être nuancé quant à la place du lithium dans la dépression bipolaire : en effet, au vu de son efficacité au long cours dans la prévention du risque suicidaire, il doit rester dans les premières lignes de traitement chez les bipolaires dépressifs sévères présentant des facteurs de risque élevés de suicide. [39]

II. En pratique : bien loin des recommandations théoriques :

1. La polythérapie : « l'obligation »

« En pratique, la monothérapie dans le trouble bipolaire est le plus souvent inappropriée ou insuffisante. » [63]

« La combinaison de thymorégulateurs est la norme dans le traitement du trouble bipolaire. » [23]

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. [24] 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. [22] 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. [24]

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. [50]

Ainsi, seul un patient sur six est traité selon les *guidelines* internationales, et seuls 10% des sujets en phase maniaque bénéficient d'une monothérapie. [52] Cette dernière est souvent insuffisante pour contrôler rapidement l'humeur du

patient lors des épisodes aigus, expliquant le recours aux combinaisons thérapeutiques. [41; 38]

La monothérapie trouve néanmoins son intérêt dans certains cas : déjà, dans les cas d'hypomanie, elle peut suffire à réduire considérablement la symptomatologie. Ensuite, pour tous les patients sans antécédents consultant pour un épisode dépressif (pour rappel, peu de patients consultent pour la phase maniaque puisque l'humeur est exaltée), se tourner vers un thymorégulateur (conventionnel ou antipsychotique de seconde génération) sera toujours moins délétère que de prescrire un antidépresseur. La détermination des critères d'unipolarité ou de bipolarité permettra ensuite d'orienter le traitement. [23]

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. [23]

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. [52] Les autres associations, comme celles de la lamotrigine avec la carbamazépine ou la quétiapine, sont empiriques et manquent encore de preuves pour être validées. [23] L'efficacité est supérieure par rapport à la monothérapie et par rapport au placebo, que ce soit dans le traitement des phases maniaques [, ou dans la prévention des récurrences maniaques et dépressives. [25]

La synergie d'action des molécules de classes pharmacologiques différentes sur l'hyperactivité glutamatergique peut expliquer l'efficacité supérieure des associations médicamenteuses comparé à la monothérapie. [23]

En fait, à l'heure actuelle, le paradigme est en pleine évolution : d'une monothérapie à forte dose (pour obtenir l'efficacité la plus forte possible, mais qui entraîne aussi beaucoup d'effets indésirables et ne permet pas toujours une rémission complète), on passe désormais à une préférence pour les « cocktails » de molécules, qui permettent de diminuer les doses – et donc les effets indésirables de chaque molécule – tout en conservant la synergie d'action et une meilleure efficacité (comparé à la molécule seule). [23]

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 termes de métabolisme croisé ou d'addition d'effets indésirables, ne devront pas être négligées et devront guider le praticien dans son choix thérapeutique. [23]

2. Antidépresseurs : des consensus et des controverses :

« D'efficaces et potentiellement délétères, ils [les antidépresseurs] seraient devenus moins efficaces et moins risqués... » [61]

Les antidépresseurs sont au centre d'un débat quant à leur utilisation dans le trouble bipolaire. [44] A l'inverse de leur utilisation dans la dépression unipolaire, où les données sont nombreuses, on dispose de peu d'informations dans la dépression bipolaire :

Leur usage dans cette indication est fait hors-AMM [44], exception faite à la fluoxétine, validée aux États-Unis en association à l'olanzapine. [64] Pourtant, ils représentent la première classe de psychotropes prescrits chez les sujets bipolaires, puisqu'on estime qu'environ la moitié de ces patients bénéficie d'un traitement par antidépresseur. [61] Néanmoins, depuis plusieurs années, leur taux de prescription diminue [45] 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 [25]), de cycles rapides, de mixité voire même d'augmentation du risque de suicide. [23] D'autres vont même jusqu'à considérer que la bipolarité est une complication du traitement par antidépresseur – l'antidépresseur serait la « cause » du trouble ! – et se déclenche chez des sujets qui n'étaient pas bipolaires, mais cette théorie paraît discutable : le traitement serait plutôt un facteur déclenchant de la pathologie sous-jacente qui ne s'est pas encore déclarée. Néanmoins, des études explorent cette piste. [23]

Différentes études ont essayé d'analyser l'efficacité des antidépresseurs dans le traitement de la dépression bipolaire, et, si certaines méta-analyses concluent à leur efficacité, nombre d'entre elles ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative d'efficacité entre les molécules actives et le placebo. [61]

Le risque de virage maniaque est avéré pour les antidépresseurs tricycliques et biaminergiques (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline : IRSNa), et semble moins significatif dans le cas des ISRS.

De fait, on contre-indique l'utilisation des antidépresseurs en monothérapie en cas de mixité ou d'épisode maniaque ou hypomaniaque. [64] Ceci dit, les résultats de différentes méta-analyses divergent quant à l'imputabilité des

antidépresseurs dans les virages maniaques, certaines ne retrouvant pas de risque de virage thymique significativement augmenté avec cette classe pharmacologique. [69]

Le fait de devoir éviter les antidépresseurs dans le traitement de la bipolarité a conduit les groupes de travail à recommander l'utilisation en première intention d'un stabilisateur de l'humeur : thymorégulateurs conventionnels (lithium ou anticonvulsivant) ou, en second lieu, antipsychotique de seconde génération, en monothérapie ou associés entre eux. [45; 64] La question qui se pose, et qui fait actuellement débat, est la suivante : si la réponse à cette stratégie est insuffisante, peut-on adjoindre un antidépresseur ? [23] Certains groupes d'experts, comme la CANMAT, préconisent l'arrêt total des antidépresseurs. [45], d'autres proposent leur utilisation en traitement adjuvant d'une couverture thymique, en choisissant en premier lieu un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ou un inhibiteur de la recapture bi-energique, et en évitant l'utilisation des antidépresseurs tricycliques. [64] Le traitement thymorégulateur permet d'éviter de précipiter un virage maniaque, et permet également une meilleure efficacité du traitement. [42 ; 51]

Cette controverse autour de l'utilisation des antidépresseurs repose sur plusieurs arguments. Tout d'abord, comme pour les autres classes thérapeutiques utilisées dans le trouble bipolaire, on retrouve le manque de données valables, la limite du seuil thymique à franchir pour parler de « virage » n'est pas bien définie, les traitements possibles sont multiples, les critères d'inclusion sont difficiles à remplir – notamment dans le cas de la dépression bipolaire – et les paramètres interindividuels sont souvent nombreux et variables. [69]

Ainsi, seule la fluoxétine, en association à l'olanzapine, dispose d'assez de preuves pour avoir une indication dans le trouble bipolaire, et son efficacité ne permet pas de généraliser à l'ensemble des antidépresseurs, pour lesquels il faudra attendre des résultats complémentaires. [69]

Ensuite, les points de vue divergent quant au lien de causalité entre antidépresseur et augmentation du risque de virage maniaque, d'apparition de cycles rapides ou de suicidalité.

Les virages maniaques sont fréquents chez les patients bipolaires. Une étude a montré que le taux de virage maniaque était réduit chez les patients sous quétiapine (3.1%) comparé à la paroxétine (10.7%) et au placebo (8.9%) [42], tandis qu'une méta-analyse ne trouve pas de différence d'induction de virage maniaque entre antidépresseur et placebo. [61] En association à un thymorégulateur, le taux de virage maniaque est aussi sensiblement identique avec celui du placebo (6.4 et 6.7% respectivement). [42] Ces données sont intéressantes, car un placebo n'est pas censé induire de virage maniaque. Ceci, additionné à la fréquence des virages de l'humeur spontanés, pousse à réfléchir sur l'imputabilité des antidépresseurs dans les virages maniaques : sans les disculper totalement – le lien de causalité existe malgré tout – cela nuance leur impact délétère dans la bipolarité. [61]

Les mêmes précautions doivent être prises pour l'apparition de cycles rapides ou de suicidalité et son lien avec le traitement antidépresseur. 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. 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. [61]

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. [61]

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. Dans tous les cas, la monothérapie antidépressive ne semble pas indiquée, et la couverture thymorégulatrice pour limiter le risque de virage maniaque fait consensus. [23]

Des études sont en cours afin de définir s'il existe des facteurs de risque prédisposant (génétiques notamment) aux virages thymiques pharmaco-induits. [61]

Certains, comme la mixité ou la dysphorie au cours de l'épisode ou par le passé, la présence de cycles rapides ou encore le début précoce de la maladie, sont des facteurs déjà connus qui doivent alerter le praticien et le faire renoncer à l'utilisation des antidépresseurs, ou, à défaut, à prendre de grandes précautions de surveillance. [69] Ces recherches conduiront à terme à définir si un antidépresseur peut être utilisé ou non chez un patient donné, en fonction de son profil symptomatologique, de ses antécédents familiaux ou personnels et peut-être un jour de son profil génétique. [61]

Recommandations internationales

- ❖ Nombreuses, avec consensus et divergences ;
- ❖ Représentent la prise en charge sous son angle « général », pas de place pour l'aspect individuel (profil de tolérance du patient) ;
- ❖ Consensus théorique :
 - En première ligne : lithium, valproate, AP2G, en monothérapie
 - Arrêt des antidépresseurs !!!
- ❖ En pratique : bithérapie d'emblée, utilisation fréquente des antidépresseurs ;
- ❖ Nécessité d'associer les connaissances empiriques (paramètres propres au patient) aux guidelines pour obtenir une prise en charge optimale !

3. Vers une prise en charge individualisée :

« Finalement, ce sont l'efficacité et le profil de tolérance qui permettront de guider les prescriptions » [41]

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. [70]

L'enjeu pour la médecine de demain est d'arriver à une prise en charge la plus personnalisée possible, 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

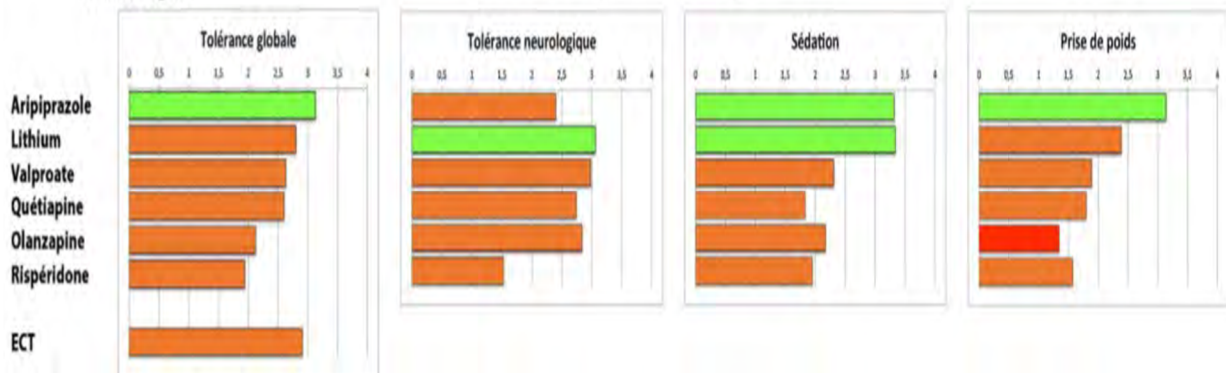
tolérance aux traitements. [70 ; 71] La mauvaise observance pourra faire s'orienter le médecin vers des molécules à libération prolongée. [64] Les recommandations professionnelles ne sont donc que partiellement utiles, puisqu'elles ne peuvent pas tenir compte de l'individualité : elles doivent être complétées par l'expérience clinique du praticien. [70]

La prise en compte des profils d'effets indésirables des molécules semble primordiale quand on sait que la majorité des patients bipolaires en a déjà souffert au cours d'un traitement (84% selon l'étude ECHO (n = 300) menée en France en 2011 [71]). 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. [64] 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. [71]

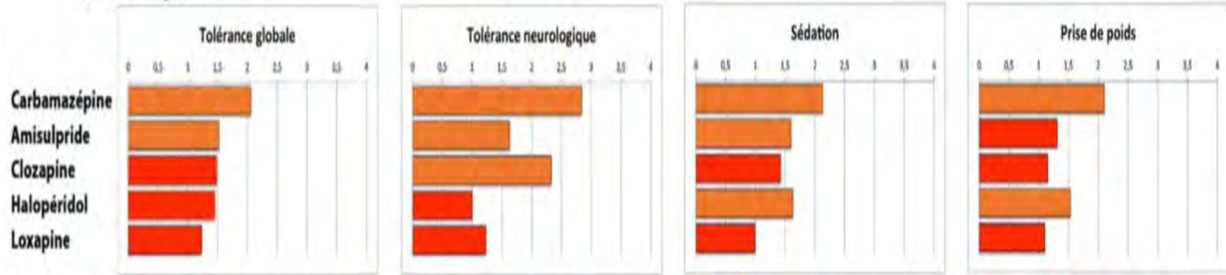
L'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie propose, dans sa mise à jour de 2014, des représentations schématiques du rapport bénéfice-risque des différentes molécules disponibles sur le marché français (*Figure 18*). [64] La méthode utilisée pour arriver à ces résultats est présentée en annexe 3. Gardons ici à l'esprit que plus la molécule présente un score proche de 4, plus son index thérapeutique est bon (autrement dit, une molécule avec un bon effet thérapeutique, sans effet indésirable) ; à l'inverse une molécule avec un résultat proche de 0 sera contre-indiquée (balance bénéfice-risque négative : les effets indésirables dépassent l'effet thérapeutique). [64]

Episode maniaque

Première ligne



Deuxième ligne

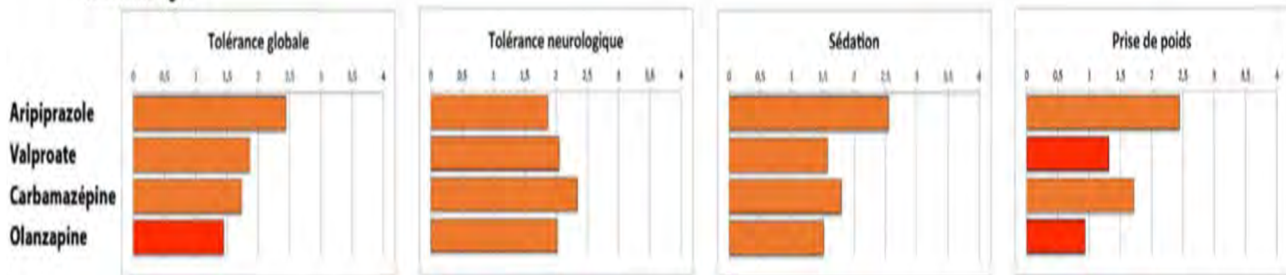


Episode dépressif caractérisé bipolaire

Première ligne



Deuxième ligne



Prévention des épisodes chez les sujets à polarité indifférenciée

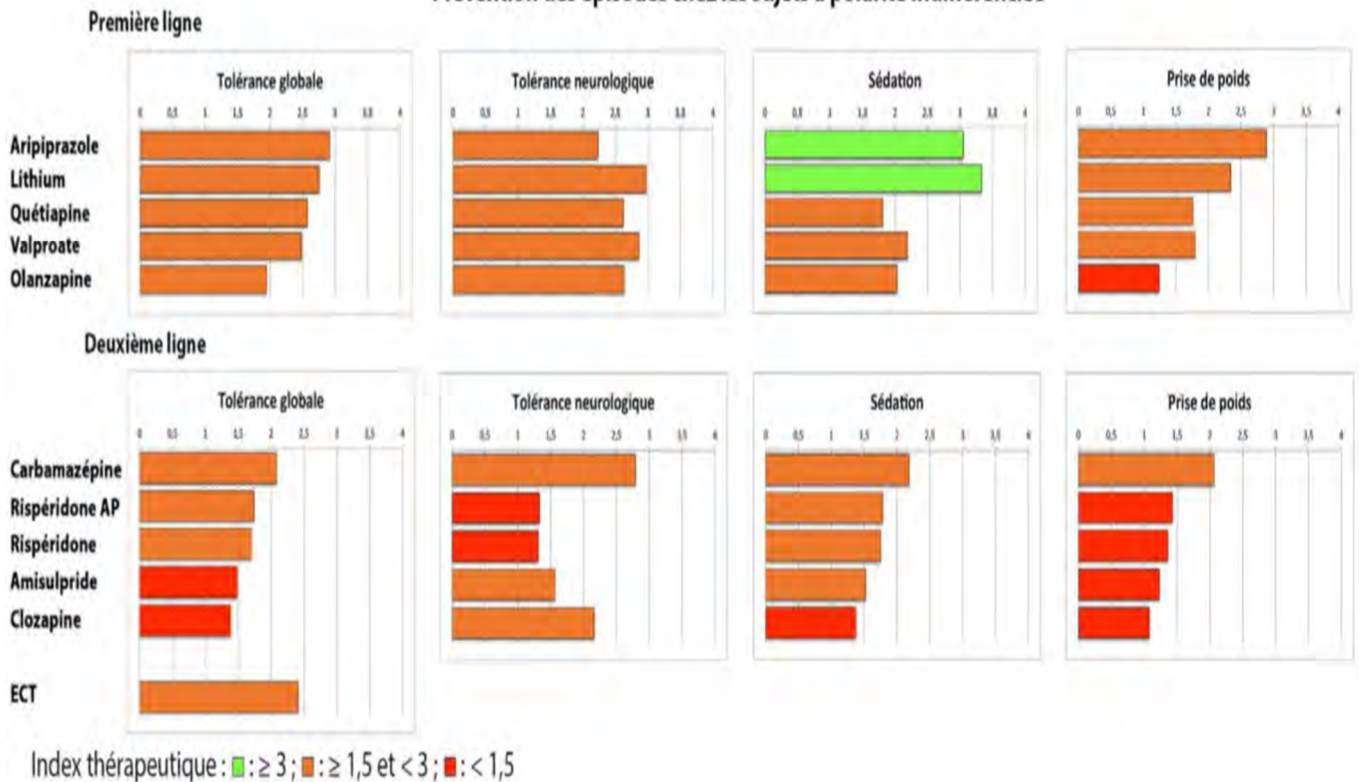


Figure 18 : Gradation des molécules en fonction de leur index thérapeutique. [64]

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. [70]

Personnalisation de la prise en charge médicamenteuse :

- Adaptation au patient et à son profil de tolérance, donc amélioration potentielle de l'observance ;
- Nécessité de connaître les caractéristiques propres à chaque molécule ;
- Enjeux de la médecine de demain.

Conclusion :

Une bithérapie de 2SH.

La mise à jour de ces recommandations confirme l'évolution de la place des antipsychotiques de seconde génération dans la prise en charge des patients bipolaires.

Ainsi, la quétiapine intègre les stratégies de 1 ligne dans le traitement de l'épisode maniaque, dépressif caractérisé et en tant que traitement de maintenance. La quétiapine est le premier antipsychotique ayant démontré son efficacité en monothérapie dans la dépression bipolaire. L'olanzapine et la lurasidone (en cours de commercialisation en France) ont également montré leur intérêt dans cette indication.

La méthodologie choisie pour élaborer ces recommandations (consensus formalisé) Nous a permis de répondre à des aspects de la prise en charge qui suscitent débat et interrogations parmi les cliniciens.

La monothérapie apparaît être toujours la stratégie à prioriser afin de ne pas augmenter le risque d'effet indésirable et favoriser l'alliance et l'observance thérapeutique.

Cette proposition est cohérente avec les recommandations internationales, notamment celles de la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP), de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) ou du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). [64]

La bithérapie est systématiquement indiquée en présence de critères de sévérité, soit de l'épisode thymique en phase aiguë soit du trouble bipolaire (rechutes fréquentes, persistance de symptômes résiduels.) Lors du traitement de maintenance.

L'utilisation des antidépresseurs dans le trouble bipolaire reste controversée dans les recommandations actuelles.

Certains auteurs (WFSBP, NHRMC) ne préconisent que certaines associations antidépresseur/stabilisateur de l'humeur (comme fluoxétine-olanzapine) du fait d'un manque de données scientifiques méthodologiquement satisfaisantes pour les autres associations. Notre panel préconise l'utilisation des antidépresseurs (IRS en 1 ligne) toujours en association avec un stabilisateur de l'humeur en l'absence de contre-indications telles que la présence de caractéristiques mixtes de l'épisode ou lors d'épisodes passés ou d'un trouble bipolaire avec cycle rapide (plus de 4 épisodes thymiques par an).

La place des formulations d'action prolongée apparaît comme une stratégie d'intérêt notamment chez les patients qui rechutent fréquemment ou ayant une observance inadéquate.

Du fait du niveau de preuve des molécules actuellement disponibles, nos recommandations limitent leur emploi à la 2^e ligne pour les patients à polarité prédominante maniaque ou indifférenciée.

La prise en compte de la balance bénéfice -risque de chaque stratégie thérapeutique en fonction du profil de tolérance que peut présenter un patient bipolaire (tolérance neurologique, sédation, prise de poids) devrait faciliter le choix du clinicien vers un traitement individualisé, adapté à chaque sujet. [64]

Chapitre IX : La prise en charge non pharmacologiques

« 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. » [72]

L'enjeu, dans le traitement des troubles bipolaires, est double : d'abord, prendre en charge l'épisode aigu, et, une fois l'humeur stabilisée, maintenir cette normothymie le plus longtemps possible. Les symptômes résiduels sont sources de handicap social et de fluctuations de l'humeur, il est donc primordial de s'atteler à les prévenir ou les résoudre. [73]

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. [72; 74] 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.[75]

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.[76] 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 termes de surveillance des facteurs de risque que de prise du traitement. [75]

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.[77] 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. [73] Cette désynchronisation est favorisée par différents facteurs externes, notamment la luminosité (lumière – obscurité) [75] et les repères temporels : repas, temps de travail, activités. [73]

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.[72] 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 [78]) et n'aide pas à diminuer les variations de l'humeur. [72]

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 ces possibilités 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. [72]

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. Elles permettent également au patient et au thérapeute de mettre en exergue les prodromes annonçant une récidive et de trouver des parades afin de les contrôler. [72]

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. 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. [72]

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. [73] Le repérage des prodromes, que ce soit en termes de durée (apparition par effet on/off ou sur plusieurs semaines) ou d'aspect (insomnie, pleurs...), par le thérapeute, le patient et son entourage a une importance majeure dans le processus. Le praticien a la charge de rapprocher les séances de suivi dans les situations de changements thymiques afin de limiter le risque de basculement vers un épisode aigu. Les familles peuvent être incluses dans les séances, favorisant l'alliance thérapeutique et la transition vers un environnement familial le plus sain possible. [76]

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. [76] La TIPARS, fondée sur l'hypothèse qu'un rythme de vie irrégulier favorise l'instabilité thymique (et ce d'autant plus qu'il se surajoute aux troubles circadiens endogènes déjà présents), vise à recadrer l'organisation du quotidien et le nycthémère afin de limiter au maximum les modifications temporelles susceptibles d'être délétères sur l'évolution de la maladie. [73]

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 18* :

Tableau 18 : Exemples de recommandations de la HAS sur la psychothérapie [79]

Événements de vie	Effets sur la maladie	Recommandations de prise en charge
Abus de substance (alcool, cannabis, autres substances psychoactives)	- détériore le pronostic - interagit négativement avec les traitements pharmacologiques - diminue la compliance	- informer le patient - favoriser l'arrêt de consommation de ces substances et accompagner le patient dans cette démarche
Effets indésirables du traitement pharmacologique	- raison majeure de non compliance	- informer le patient sur l'apparition probable d'effets indésirables (les plus fréquents) - prise en charge de ces effets (par exemple en cas de prise pondérale : régime hygiéno-diététique et activité physique adaptée [119]) -Si prise en charge impossible : switch pharmacologique
Rythmes circadiens	- Influence sur les variations thymiques, avec possible décompensation vers un épisode aigu.	- informer le patient sur le besoin de respecter les rythmes circadiens. - Rappeler que par «rythmes biologiques », on entend aussi un travail trop intensif, trop longtemps ; les voyages de nuit ou les changements de fuseau horaire. - Reprendre l'histoire de la maladie pour évaluer les rythmes de vie (activités sociales et sommeil) et mettre en exergue ceux ayant un impact pertinent sur

		l'évolution de la maladie [169]
Environnement social	- désocialisation, exclusion, stigmatisation : facteurs de stress potentiellement déclenchants	- Mobilisation des ressources disponibles pour éviter ces facteurs de risque : logement, revenus, activités quotidiennes, mesures de protection - Etre vigilant concernant la sphère sexuelle (troubles de la libido, contraception, prévention des IST), fournir les informations nécessaires au patient.

IST : infections sexuellement transmissibles

Un autre intérêt de la psychothérapie est qu'elle inclut l'entourage du patient dans le processus de soins. [77] Une de ces mesures se nomme FFT : *FamilyFocused Therapy*, et se concentre sur la thérapie familiale et de couple. Le rôle de la famille – ou des proches – peut être schématiquement abordé sous deux angles différents [77] :

□□ 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. [74]

□□ Du point de vue de la prise en charge de l'entourage, le trouble bipolaire est un poids pour les proches des patients. Ainsi, rappelons qu'environ 50% des patients bipolaires sont inactifs (pourtant, 60% d'entre eux sont jugés aptes à travailler !) et que seuls 16% ont un emploi à plein temps. Ceci explique en partie que plus de la moitié des patients (55%) rapporte des difficultés financières importantes. [75; 77]

Rappelons également qu'on observe 50% de divorces dans cette population. [75] 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. [74] Ainsi, 40% des proches de patients bipolaires présenteraient des symptômes anxieux ou auraient un trouble dépressif (46%) et se plaindraient des difficultés sociales et familiales engendrées par la maladie. [77] Il faut néanmoins rappeler la vulnérabilité génétique souvent partagée avec les parents de premier degré, expliquant aussi la plus forte prévalence de troubles psychiques dans cette population (incidence

de troubles psychiatriques : 69%). Quant aux conjoints de sujets bipolaires, les études ont montré que l'incidence de pathologie psychiatrique s'élevait à 80%. Ce chiffre peut paraître surprenant au premier abord, mais s'explique par l'*assortative mating* (autrement dit « appariement par ressemblance » ou « qui se ressemble s'assemble ») : les études rapportent une concordance entre époux, tant en termes d'antécédents psychiatriques familiaux que personnels. [74]

Des études évaluant le vécu des patients et de leur entourage ont permis de déterminer les attentes de ces personnes. Parmi les plus importantes, on peut citer le besoin d'un dialogue plus développé avec les professionnels de santé et d'avoir un meilleur accompagnement avec des conseils plus personnalisés. Retrouver un fonctionnement psychosocial normal et se sentir moins stigmatisé – les idées reçues sur le trouble bipolaire sont nombreuses dans la société – sont également des points clés dans les attentes des sujets bipolaires et de leurs proches. [78]

Enfin, ce résumé sur les stratégies thérapeutiques non-médicamenteuses ne serait pas complet sans évoquer les nouvelles techniques physiques mises à la disposition des thérapeutes. L'électroconvulsivothérapie (ECT, aussi appelée sismothérapie) est l'une des plus anciennes techniques physiques utilisées en psychiatrie, qui souffre d'ailleurs encore d'une image collective péjorative. [80] C'est une méthode invasive, qui nécessite de placer le patient sous anesthésie générale. En effet, elle se base sur la stimulation de la réponse cérébrale via une crise convulsive généralisée sous contrôle médicamenteux. [80] La décision de l'utilisation de cette méthode doit prendre en compte les effets indésirables post-ECT, notamment confusionnels, et les risques liés à l'anesthésie. Ceci dit, cette technique est désormais bien documentée et encadrée, et présente donc une bonne balance bénéfice-risque : efficace, sécurisée et bien tolérée par les patients. [75] L'ECT est une stratégie de dernière ligne : elle est indiquée en cas de forme sévère de trouble bipolaire

(Risque suicidaire élevé, mélancolie délirante) ou de récurrences résistantes aux autres approches – médicamenteuses ou non. [80]

De manière plus récente, il a été développé des techniques de stimulation cérébrale (RTMS : stimulation magnétique transcrânienne répétitive ; SCP : stimulation cérébrale profonde). Elles passent par la dépolarisation des neurones d'une zone spécifique du cerveau, via une bobine posée sur le crâne (en général le cortex préfrontal dorsolatéral, qui fait lien avec le système limbique, centre des émotions) qui déclenche un champ électromagnétique. Le but est donc d'être plus précis qu'avec la sismothérapie, et de ne pas avoir besoin de déclencher une crise convulsive généralisée. [75; 80] A l'état actuel des recherches, ces méthodes sont non-invasives, ne nécessitent pas d'anesthésie et n'ont que peu d'effets secondaires (notamment, le risque épileptogène semble bas), mais les études sont encore à un stade expérimental et leurs résultats, bien que prometteurs, doivent être approfondis dans les années à venir avant d'envisager une utilisation à large échelle. [75]

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-t-elle aussi des études plus larges afin de conclure à l'efficacité et la sécurité. [80] La synchronisation de l'horloge biologique interne peut être faite par une administration contrôlée de la lumière : luminothérapie ou luxthérapie matinale pour les patients en phase dépressive, au contraire, darktherapy ou thérapie par l'obscurité en cas d'état maniaque. La privation totale ou partielle de sommeil est aussi une approche physique en cours d'étude. [79; 80]

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. [80]

La Psychothérapie

- Prise en charge globale du patient, suivi régulier ;
- Buts multiples : connaître les effets indésirables et le profil du patient : permet d'améliorer l'alliance thérapeutique ; reconnaître les prodromes pour éviter les rechutes et récurrences ; favoriser les rythmes sociaux adaptés (respect des rythmes circadiens);
- Pharmacologie indispensable, mais insuffisante seule. Nécessité de la prise en charge de l'entourage du fait des facteurs de risque environnementaux. Méthodes physiques
- ECT désormais bien documentée et avec une bonne balance bénéfice risque Malgré son caractère invasif ;
- rTMS, SCP, chronothérapie : méthodes plus récentes, très prometteuses, mais nécessitant des études complémentaires. [79]

Chapitre X : Conclusion

Ce travail a pour but de faire un état des lieux synthétique des connaissances dans le champ des troubles bipolaires. Bien que cette entité nosographique ne soit définie que depuis quelques décennies, les nombreuses recherches ont permis de faire avancer la compréhension du trouble, que ce soit en termes de diagnostic, de physiopathologie, d'étiologies, de dépistage et de traitements.

Néanmoins, un grand nombre d'interrogations demeure, et certaines approches innovantes ont besoin d'études complémentaires pour être consolidées, atteindre un niveau de preuve suffisant et pouvoir être utilisées en pratique.

Le diagnostic des troubles bipolaires est particulièrement ardu. Au-delà du trouble bipolaire de type I, typique et reconnaissable grâce à sa symptomatologie maniaque franche, c'est un réel spectre bipolaire qui s'offre aux cliniciens, qui doivent faire face à une grande hétérogénéité clinique compliquant la détermination exacte du trouble. Ce diagnostic est aussi complexe du fait des limites floues avec les autres entités nosographiques :

Schizophrénie et trouble unipolaire (dépression récurrente) principalement, mais aussi personnalités pathologiques ou TDAH. Le tempérament du sujet vient également se surajouter dans les paramètres à prendre en compte. De plus, il est rare d'être confronté à un trouble bipolaire seul, celui-ci s'accompagnant fréquemment de comorbidités psychiatriques – mais également somatiques – diverses.

La détermination de critères de différenciation plus pointus, notamment dans le cadre de la distinction unipolaire – bipolaire, est un enjeu des années futures. En effet, nous avons évoqué le retard diagnostique lié à une mauvaise

évaluation clinique, avec pour conséquence un pronostic moins bon à long terme (augmentation du risque de récurrences, de cycles rapides, etc.). Par ailleurs, qu'il s'agisse d'une erreur de diagnostic ou d'un traitement inadapté, avec, ici aussi, un retentissement négatif sur l'évolution de la maladie, notamment en lien avec la prescription d'antidépresseurs sans couverture thymorégulatrice. Les classifications internationales des prochaines années devront s'adapter aux nouvelles connaissances :

Elles seront a priori de moins en moins catégorielles, et de plus en plus dimensionnelles, bien que les deux approches se complètent, afin de « coller » à la réalité clinique quotidienne.

Les troubles bipolaires représentent un ensemble de pathologies au déterminisme multifactoriel : génétique, biologique, psychologique, environnemental. Tous ces paramètres sont intimement intriqués et provoquent des « rétrocontrôles » les uns sur les autres. La gestion des facteurs de risque environnementaux peut permettre de contrôler le pronostic de la maladie, néanmoins aucun d'eux n'est spécifique de la bipolarité et, s'ils peuvent être détonateur d'un trouble bipolaire, ils ne sont en aucun cas systématiques et ne permettent pas de prédire l'apparition de cette pathologie.

La composante génétique est démontrée grâce aux études de jumeaux notamment, et on sait qu'il existe également une prédisposition chez les apparentés de premier degré de sujets bipolaires. Ceci dit, à l'heure actuelle, les possibilités de gènes impliqués semblent trop nombreuses – au point d'étudier le génome dans son ensemble ! – et trop peu spécifiques pour en faire des outils de dépistage fiable de la bipolarité : il existerait, par exemple, une vulnérabilité génétique croisée avec la schizophrénie.

Les techniques d'imagerie cérébrale, d'exploration immunologique sont autant de voies à développer pour tenter de déterminer des paramètres propres aux troubles bipolaires. On a en effet découvert des modifications cérébrales structurales et fonctionnelles chez les sujets bipolaires, mais les paramètres à analyser sont si nombreux qu'il est difficile d'obtenir des groupes homogènes et conduire à des conclusions. Ici non plus, en l'état actuel des connaissances, il n'existe pas de biomarqueur spécifique de la bipolarité, ces altérations pouvant être retrouvées dans d'autres pathologies.

La détermination d'éléments de dépistage valides (sensibles et spécifiques) est un enjeu majeur car ceux-ci permettront de poser le diagnostic plus rapidement, avec certitude, et ainsi d'instaurer le traitement adéquat le plus tôt possible. En attendant, étant donné qu'à l'heure actuelle, le diagnostic différentiel ne se fait que sur la clinique, créer des structures de soins adaptées, pouvant accueillir les individus qui en ressentent le besoin et regroupant des professionnels formés semble l'alternative la plus encourageante pour accéder à un dépistage rapide. Ces structures s'intègrent aussi dans le suivi des patients à long terme. Les comorbidités somatiques, fréquentes dans la population bipolaire, doivent être prises en charge de façon optimale. Le travail en équipe pluridisciplinaire, regroupant psychiatre, diabétologue, endocrinologue, etc., et avec le médecin généraliste doit permettre d'améliorer le pronostic de la maladie à long terme, par un suivi régulier et des traitements adaptés.

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

Le lithium, considéré peu maniable, du fait de sa fenêtre thérapeutique étroite –source d’effets indésirables et de toxicité – et des bilans cliniques et paracliniques nécessaires à son utilisation, a peu à peu été détrôné au profit de ces nouvelles molécules.

Les anticonvulsivants ont rapidement été utilisés dans le traitement des troubles bipolaires, et disposent désormais de niveaux de preuves assez convaincants pour être utilisés de façon sécurisée. Les neuroleptiques, puis les antipsychotiques de seconde génération, sont apparus plus récemment dans les premières lignes de traitement. Ces deux classes pharmacologiques, bien qu’ayant un spectre d'activité moins large que le lithium, présentent l'intérêt de pouvoir cibler certains tableaux cliniques (par exemple, intérêt de la quétiapine dans la dépression bipolaire). De plus, leur délai d'action est moins long que celui du lithium, permettant ainsi le contrôle rapide de l'état thymique du patient, point clé dans la prise en charge de l'état maniaque. Cependant, penser que leur utilisation est moins dangereuse que celle du lithium est une erreur : ces médicaments présentent de nombreux effets indésirables qu’il est important de repérer afin de permettre la meilleure observance possible. Des suivis biologiques sont également nécessaires, l'argument de la maniabilité du lithium n'est donc pas entièrement valable pour expliquer son « abandon ». Par ailleurs, à long terme, les recommandations internationales conseillent malgré tout de se tourner préférentiellement vers l'utilisation du lithium.

L'enjeu dans l'avenir serait de réhabiliter le lithium dans la pratique clinique : en effet, même si les guidelines sont univoques quant à son utilisation en première ligne, dans la pratique quotidienne, il est trop peu prescrit en comparaison à son efficacité. Certains AP2G méritent d'être étudiés un peu plus

longuement afin de confirmer leur efficacité. De même, alors que les antidépresseurs semblent délétères chez les sujets bipolaires, ils représentent la première classe de psychotropes prescrits dans cette population. L'association fluoxétine – olanzapine a fait ses preuves, mais il faudrait dans l'idéal développer des études concernant les autres antidépresseurs afin de connaître leur profil d'efficacité.

Au-delà des thymorégulateurs conventionnels et des antipsychotiques, certaines approches pharmacologiques sont en cours d'étude et présentent un potentiel intéressant.

Les nouvelles connaissances sur le lien entre immunité, inflammation et bipolarité ont ouvert une porte sur de possibles traitements complémentaires. Les recherches sont toutes à l'état préliminaires et nécessitent d'être approfondies afin de démontrer l'efficacité de ces molécules, mais les résultats sont prometteurs.

Les coxibs, anti-inflammatoires inhibiteurs des COX-2, semblent avoir des effets antidépresseurs (rofécoxib), améliorer la cognition (célécoxib), et diminuer les taux de certaines molécules pro-inflammatoires (interleukines IL-1, TNF, prostaglandines PGE-2...).

L'aspirine, associée au lithium, améliorerait l'évolution de la pathologie.

L'adjonction de potassium à la lithiothérapie permettrait d'augmenter son efficacité.

Les acides gras oméga 3 (notamment EPA : acide eicosapentaénoïque et DHA: acide docosahexaénoïque ; L'EPA étant métabolisé en DHA), produits naturels, ont aussi été étudiés au cours de plusieurs essais dans la dépression

bipolaire et pourraient présenter un effet sur cette polarité. Les résultats sont contradictoires, du fait de l'absence d'efficacité dans la manie au cours des études. L'hypothèse qui prévaut est que les acides gras s'incorporent aux membranes plasmiques des neurones, inhibant la phospholipase A2 et la cascade de seconds messagers qui en découle (via l'acide arachidonique ou la PKC). L'inositol est également une molécule d'origine naturelle, dont l'adjonction aux thymorégulateurs dans la dépression bipolaire résistante semble présenter une efficacité. [76]

Rappelons que l'IP3 est impliqué dans les cascades de signalisation neuronales potentiellement en jeu dans la bipolarité. 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. 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]

Enfin, les connaissances en récréologie étant en développement, de nouvelles voies cérébrales restent encore à explorer et de nouvelles molécules à découvrir. Ainsi, la kétamine ou la dextrométhorphan inhiberaient l'action du glutamate et pourraient présenter un intérêt dans la bipolarité. 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. [76]

Face à l'hétérogénéité des tableaux cliniques et à celle de tous les traitements disponibles (démontrés ou potentiels), l'acceptation de stratégies généralistes, applicables à tous les patients bipolaires, semble de moins en moins possible. De nombreuses spécialités médicales – oncologie, diabétologie, psychiatrie, etc. – s'orientent désormais vers une prise en charge individualisée, tenant compte des paramètres personnels du patient d'une part, mais aussi des balances bénéfices-risques propres à chaque molécule. Un jour, l'évolution des connaissances en génétique donnera peut-être accès à une caractérisation plus pointue du trouble et permettra d'adapter le traitement de façon encore plus spécifique.

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.

Chapitre XI : Résumés

Résumé en français

Titre : les actualités thérapeutiques pharmacologique dans les troubles bipolaires

Auteur : TOUNSI TAHIRA

Mots clés : thymorégulateur – lithium – protocole – prise en charge.

Introduction : l'hétérogénéité clinique et étiopathogénique des troubles bipolaires explique la diversification des traitements utilisées ainsi que l'hétérogénéité des molécules en cours de recherche.

Objectifs: connaître les médicaments utilisés pour le traitement des troubles bipolaires ainsi que les médicaments en cour de recherche.

Matériels et Méthodes : Etude de revue de littérature ; méthode spéculative de l'année 2005 à l'année 2017.

Résultats: Les troubles bipolaires représentent une pathologie psychiatrique affectant l'humeur du sujet. Fréquents, chroniques, aux étiologies multifactorielles, ils se caractérisent par l'alternance de deux phases thymiques de polarité opposée : la manie et la dépression. Constaté depuis l'Antiquité, le concept de trouble bipolaire actuel ne date pourtant que du XIXe siècle, avec l'apparition de la « maladie maniaco-dépressive » de Kraepelin. L'hétérogénéité clinique de l'affection conduit à s'interroger sur la validité des classifications. Le recouvrement symptomatologique avec les autres entités psychiatriques limite le dépistage précoce et la mise en place d'un traitement adapté. Face à l'hétérogénéité des tableaux cliniques et à celle de tous les traitements disponibles (démontrés ou potentiels), l'acceptation de stratégies généralistes, applicables à tous les patients bipolaires, semble de moins en moins possible.

Discussion et Conclusion: L'enjeu de la médecine est d'améliorer le délai de reconnaissance du trouble et de s'orienter vers des thérapies individualisées pour une efficacité des traitements et une alliance thérapeutique optimales.

Résumé en anglais

Title : Bipolar disorders pharmacology up to date.

Author : Tounsi Tahira

Key words : thymoregulator - lithium - protocol - management.

Introduction : The clinical and etiopathogenic heterogeneity of bipolar disorders explains the diversification of the treatments used as well as the heterogeneity of the molecules being researched.

Objectives : To know the drugs used for the treatment of bipolar disorders as well as the drugs in the research court.

Materials and methods : Literature Review Study; speculative method from the year 2005 to the year 2017.

Results : Bipolar disorders represent a psychiatric pathology affecting the mood of the subject. Frequent, chronic, with multifactorial etiologies, they are characterized by the alternation of two thymic phases of opposite polarity: mania and depression. The concept of bipolar disorder, which has been observed since ancient times, only dates from the 19th century, with the appearance of Kraepelin's "manic-depressive illness". The clinical heterogeneity of the condition leads to questions about the validity of the classifications. Symptomatological recovery with other psychiatric entities limits early detection and the establishment of appropriate treatment. Given the heterogeneity of the clinical picture and that of all available treatments (demonstrated or potential), the acceptance of general strategies, applicable to all bipolar patients, seems less and less possible.

Discussion and Conclusion : The challenge of medicine is to improve the recognition time of the disorder and move towards individualized therapies for optimal treatment efficacy and therapeutic alliance.

الملخص باللغة العربية

العنوان: المستجدات العلاجية الدوائية في الاضطرابات المزاج ثنائي القطب.

المؤلف: طاهرة التونسي

الكلمات الرئيسية: منظم المزاج -بروتوكول- الليثيوم- كيفية العلاج.

مقدمة: عدم التجانس السريري وعدم التجانس في أسباب الأمراض لاضطرابات المزاج ثنائي القطب يشرح التنوع في العلاجات المستخدمة ويشرح كذلك التنوع في الأدوية الجارية البحث عنها.

الأهداف: معرفة الأدوية المستخدمة لعلاج اضطرابات المزاج ثنائي القطب والأدوية الجارية البحث عنها.

المواد والطرق: دراسة مجلات أدبية من سنة 2005 إلى سنة 2017.

النتائج: اضطراب المزاج ثنائي القطب هو اضطراب نفسي يؤثر على مزاج الشخص. إنها اضطرابات متكررة ومزمنة ، ذات مسببات متعددة العوامل ، وتتميز بتناوب اثنين من المراحل المزاجية ذات قطبية معاكسة: الهوس والاكتئاب. هذه الاضطرابات وجدت منذ العصور القديمة ، لكن مفهوم اضطراب المزاج الثنائي القطب الحالي لم يعرف إلا في القرن التاسع عشر الميلادي مع ظهور "مرض الهوس الاكتئابي" لكاراييلين. يؤدي عدم التجانس السريري لهذه الاضطرابات إلى أسئلة حول صحة التصنيفات. تشابه أعراض هذا المرض مع أمراض نفسية الأخرى تحد من الكشف المبكر وتنفيذ العلاج المناسب. لقد قل استعمال الاستراتيجيات العلاجية العامة التي تنطبق على جميع مرضى ثنائي القطب و ذلك راجع إلى عدم التجانس السريري وتنوع العلاجات المتاحة (المعترف بها أو المحتملة).

مناقشة وخاتمة: يواجه الأطباء تحديات تتمثل في تحسين وقت التعرف على الاضطراب والتوجه نحو إستراتيجيات فردية كأسلوب أفضل وأنجع للعلاج من هذا المرض.

Chapitre XII : Bibliographie

- [1]. LÉVY-CHAVAGNAT D. Les troubles bipolaires, entre dépression et manie. Actualités pharmaceutiques, 2010, 493 : 12-15
- [2]. GORWOOD P. Mise au point : Masques trompeurs et diagnostics différentiels du trouble bipolaire. L'Encéphale, 2004 ; 30 : 182-193
- [3]. American Psychiatric Association. APA. Troubles de l'humeur. In: American Psychiatric Association – DSM-IV-TR. Manuel diagnostique et statistique des Troubles Mentaux, 4^e édition, texte révisé. Washington DC, 2000. Traduction française par J.-D. GUELFY et al, Masson, Paris, 2003, 1120 pages.
- [4]. ROUILLON F. Épidémiologie du trouble bipolaire. Annales Médico-Psychologiques, 2009, 167 : 793-795
- [5]. SPORTICHE S, DELAVEST M, LÉPINE J.-P. Chapitre 33 : Principales données épidémiologiques dans le trouble bipolaire. In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, et al. Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie)
- [6]. BOURGEOIS M.-L. Aspects nosologiques des troubles bipolaires maniaque-dépressifs. Considérations critiques. Annales Médico-Psychologiques, 2009, 167 : 803-809
- [7]. HANTOUCHEE G, AKISKAL H.S. Chapitre I – Reconnaître la bipolarité: son identité, sa fréquence et ses risques. Annales Médico-Psychologiques, 2004, 162 : 155-159.
- [8]. AGOUB M, MOUSSAOUID. Chapitre 18 : Troubles Bipolaires : aspects transculturels. In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, et al. Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie)

- [9]. Postel J, Quétel C. Nouvelle histoire de la psychiatrie. Paris: Dunod; 2009. 647 p.
- [10]. Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *The Lancet*. 2013;381(9878):1663-71.
- [11]. De Dios C, Ezquiaga E, Agud JL, Vieta E, Soler B, García-López A. Subthreshold symptoms and time to relapse/recurrence in a community cohort of bipolar disorder outpatients. *J Affect Disord*. 20 déc 2012;143(1-3):160-5.
- [12]. M. Caire, K. Lozinski. De la PMD aux troubles bipolaires. *L'Encéphale*. 2005;XXXI : 3-7, cahier 2.
- [13]. BOURGEOISM.-L. Chapitre 5 : Manie aiguë. In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, et al. *Les Troubles Bipolaires*. Paris: Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [14]. AZORINJ.-M. Éditorial: Qu'est-ce que le trouble bipolaire ? *L'Encéphale*, 2006, cahier 2 ; 32 :489-496
- [15]. LLORCA P.-M, CHARPEAUD T, SAMALIN L. États mixtes. *L'Encéphale*, 2012, Supplément 4 : S179-S185.
- [16]. HANTOUCHEE.G, AKISKALH.S. Chapitre II – Connaître le spectre bipolaire dans sa globalité. *Annales Médico-Psychologiques*, 2004, 162 : 160-163.
- [17]. HANUSM, LOUISO. *Psychiatrie de l'Étudiant*, 9^e édition. Paris : Maloine (1998), 339 Pages

- [18]. BOURGEOIS M.-L. Chapitre 8 : Hypomanie. In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, et al. Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie)
- [19]. AUBRY J.-M, WEIBEL S, BERTSCHY G. Chapitre 6 : États mixtes : de la dépression mixte à la manie dysphorique. In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, et al. Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie)
- [20]. HENRY C, M'BAÏLARAK, DESAGEA, ANTONIOLB. Multiplicité des syndromes associant symptômes dépressifs et maniaques : nécessité d'une approche dimensionnelle. L'Encéphale, 2006, cahier 1, 32 : 351-5.
- [21]. STAHL S.M. Chapitre 6 : Troubles de l'humeur. In : STAHL S.M. Psychopharmacologie essentielle. Bases neuroscientifiques et applications pratiques. Traduction de la 4^e édition américaine. Paris : Lavoisier Médecine Sciences (2015), 608 pages
- [22]. FAURES. Sels de lithium. Actualités pharmaceutiques, 2008, 471 : 37-39.
- [23]. 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.
- [24]. MASSON M, DEL CULA, HENRY C, GAY C et al. Chapitre 57 : Lithium : le premier thymorégulateur. In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, et al. Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie)

- [25]. LÉVY -CHAVAGNAT D. Thymorégulateurs, une famille en mouvement. Actualités pharmaceutiques, 2010, 493 : 16-21
- [26]. COURTETP, GUILLAUMES, SÉNÈQUEM et al. Les indications actuelles du lithium : la prévention du risque suicidaire. Annales Médico-Psychologiques, 2014, 172 : 182-185.
- [27]. BOUDEBESSE C, MILHIET V, ETAIN B. Chapitre 46 : Chronobiologie, sommeil et rythmes circadiens dans les troubles bipolaires. In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, et al. Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie)
- [28]. HOUENOUJ, SARRAZINS. Chapitre 49 : Anatomie et imagerie cérébrales du trouble bipolaire. In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, et al. Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie)
- [29]. HAFEMAND.M, CHANGK.D, GARRETTA.S et al. Effects on neuroimaging findings in bipolar disorder : an updated review. Bipolar disorders, 2012, 14 : 375-410.
- [30]. YUCELK, T AYLORV.H, McKINNONM.C et al. Bilateral hippocampal volume increase in patients with bipolar disorder and short-term lithium treatment. Neuropsychopharmacology, 2008, 33 : 361-367
- [31]. BOURGEOIS M.-L. Le lithium depuis 1950. Annales Médico-Psychologiques, 2014, 172 : 170-172.
- [32]. DOUKHAN R, T AMOUZA R, LEBOYER M et al. Chapitre 44 : Hypothèses immunoinflammatoires dans le trouble bipolaire. In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, et al. Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).

- [33]. AHRENS B, MULLER-OERLINGHAUSEN B. Does lithium exert an independent antisuicidal effect? *Pharmacopsychiatry*, 2001, 34 : 132-136.
- [34]. DUPONTS, MASSONM. 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)
- [35]. PITCHOT W. Indications curative et préventive dans le trouble bipolaire. *Annales Médico-Psychologiques*, 2014, 172 : 173-176.
- [36]. ADIDA M, McKNIGHT R.F, BUDGE K, *etal*. Profil toxique du lithium: revue exhaustive de la littérature avec méta-analyse des résultats. *Annales Médico-Psychologiques*, 2014, 172 : 212-218.
- [37]. MAURAS T, MASSON M, GAY C. Chapitre 55 : Traitement de maintenance des troubles bipolaires. In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *etal*. *Les Troubles Bipolaires*. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie)
- [38]. V ACHERON-TRYSTRAM M.-N, BRAITMAN A, CHEREF S et al. Antipsychotiques et troubles bipolaires. *L'Encéphale*, 2004, 30 : 417-24.
- [39]. SCHOU M. Cinquante ans de traitement par le lithium. *L'Encéphale*, 2000, 26 : 1-6
- [40]. MILLET B, V ANELLE J.-M. Surveillance des traitements thymorégulateurs dans le trouble bipolaire. *L'Encéphale*, 2006, cahier 2, 32 : 536-41
- [41]. GEOFFROY P.A, HENRY C. Chapitre 53 : Prise en charge médicamenteuse des états maniaques et mixtes (recommandations internationales). In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, et al. *Les Troubles Bipolaires*. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie)

- [42]. LLORCAP.-M, GOURIOND. Chapitre 59 : Antipsychotiques. In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, et al. Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie)
- [43]. SAMALIN L, LLORCA P.-M. Chapitre 52 : Recommandations professionnelles fondées sur les preuves : avis critique de l'*evidence-based medicine*. In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *etal*. Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [44]. SAMALIN L, CHARPEAUD T, GUILLAUME S. Les recommandations professionnelles dans le traitement de la dépression bipolaire. L'Encéphale, 2011, *Supplément 3* : S218S223
- [45]. [45] GEOFFROY P.A, MASSON M, HENRY C. Chapitre 54 : Prise en charge médicamenteuse de la dépression bipolaire (recommandations internationales). In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *etal*. Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie)
- [46]. OLIÉ J.-P, GALLARDA T, DUAUX E. Le livre de l'interne: psychiatrie. Paris: Médecine Sciences Flammarion (2000), 442 pages. (Collection Le Livre de l'interne)
- [47]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit : Lamotrigine. Mis à jour le: 04/12/2013.
- [48]. STAHL S.M. Chapitre 5 : Antipsychotiques. In : STAHL S.M. Psychopharmacologie essentielle. Bases neuroscientifiques et applications pratiques. Traduction de la 4^e édition américaine. Paris : Lavoisier Médecine Sciences (2015), 608 pages

- [49]. NEALM.J. Pharmacologie Médicale, 5^e édition. Traduction de la 7^e édition anglaise. Bruxelles : De Boeck Supérieur s.a. (2013), 114 pages.
- [50]. VERDOUX H. Chapitre 51 : Pharmaco-épidémiologie des médicaments thymorégulateurs. In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, et al. Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [51]. ROHMERG, GASSIOTA. Place des antipsychotiques atypiques dans le traitement des troubles de l'humeur. L'Encéphale, 2008, Supplément 6 : S213-S218
- [52]. GEOFFROY P.A et al. Traitement du trouble bipolaire en phase maniaque: synthèse critique des recommandations internationales. L'Encéphale, 2014.
- [53]. CIPRIANIA, BARDUIC, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania : a multiple-treatments meta-analysis. The Lancet, 2011, 378 : 1306-1315
- [54]. VERDOUX H. Chapitre 50 : Médicaments thymorégulateurs : définition(s). In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, et al. Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie)
- [55]. Haute Autorité de Santé. HAS. Commission de la Transparence. Avis : Abilify ®. 6 Novembre 2013.
- [56]. Haute Autorité de Santé. HAS. Synthèse d'avis de la Commission de la Transparence : Xeroquel ® LP. 2013.
- [57]. Haute Autorité de Santé. HAS. Commission de la Transparence. Avis : Risperdal ®. 21 Juillet 2010.
- [58]. Haute Autorité de Santé. HAS. Commission de la Transparence. Avis : Zyprexa ®. 30 Novembre 2011.

- [59]. DERRYS, MOORER.A. Atypical antipsychotics in bipolar disorder : systematic review of randomised trials. BMC Psychiatry, 2007, 7 : 40.
- [60]. Haute Autorité de Santé. HAS. Troubles bipolaires. Guide médecin. ALD 23, 2009, 1-76
- [61]. COURTET P, SAMALIN L, OLIÉ E. Les antidépresseurs dans le trouble bipolaire. L'Encéphale, 2011, Supplément 3 : S196-S202
- [62]. SAMALIN L, LLORCA P.-M. Avis critique sur la place du lithium dans les recommandations professionnelles sur la prise en charge du trouble bipolaire. Annales Médico-Psychologiques, 2014, 172 : 177-181.
- [63]. LLORCA P.-M (coordinateur), COURTET P, MARTIN P *etal.* Recommandations formalisées d'experts (RFE). Dépistage et prise en charge du trouble bipolaire : Résultats. L'Encéphale, 2010, *Supplément 4*:S86-S102.
- [64]. LLORCA P.-M (chef de projet), SAMALIN L, GUILLAUME S, COURTET P. Recommandations Formalisées d'Experts de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie sur le dépistage et la prise en charge du trouble bipolaire : mise à jour 2014. L'Encéphale, 2015, 41 : 93-102
- [65]. ADIDA M, RICHERI R, MAUREL M, *etal.* Troubles affectifs, antipsychotiques et thymorégulateurs : innovations thérapeutiques. L'Encéphale, 2010, *Supplément 6* : S188-S196.
- [66]. AZORIN J.-M, BELZEAUX R, CERMOLACCE M, *etal.* Recommandations sur le traitement des épisodes mixtes dans les *guidelines* actuels. L'Encéphale, 2013, 39 : S185-S187.
- [67]. GEDDES J.R, BURGESS S, HAWTON K, JAMISON K.R, GOODWIN G.M. Long-term lithiumtherapy for bipolar disorder : systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. American Journal of Psychiatry, 2004, 161: 217-222.

- [68]. SACHS G.S, GARDNER-SCHUSTER E.E. Adjunctive treatment of acute mania: a clinical overview, *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 2007, 434 : 27-34.
- [69]. MAURAS T, GAILLARD R. Chapitre 25 : Virages de l'humeur. *In* : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *etal.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [70]. MASSON M, GAY C. Chapitre 62 : Vers une personnalisation des stratégies thérapeutiques. *In* : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *etal.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [71]. GUILLAUME S, COURTET P, CHABANNES J.-P, *etal.* Prises en charge, besoins et attentes de patients souffrant de troubles bipolaires I (Étude ECHO – France). *L'Encéphale*, 2011, 37 : 332-338.
- [72]. GAY C. Chapitre 63 : Mesures psychoéducatives. *In* : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *etal.* Les Troubles Bipolaires. Paris: Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [73]. MILHIET V, YON L, BELLIVIER F. Traitements non pharmacologiques des troubles bipolaires. *Annales Médico-Psychologiques*, 2012, 170: 667-673.
- [74]. MOUCHABAC S. Les troubles de l'humeur bipolaire : rôle et souffrance des proches. *L'Encéphale*, 2011, 37 : 29-31.
- [75]. GUT-FAYAND A. Devenir fonctionnel et thérapeutiques psycho-sociales dans le trouble bipolaire. *L'Encéphale*, 2008, *Supplément 4* : S154-S157.
- [76]. PETITJEAN F. Les effets de la psychoéducation. *Annales Médico-Psychologiques*, 2011, 169 : 184-187.

- [77]. M'BAÏLARA K, GAY C. Chapitre 68 : Famille et troubles bipolaires. *In* : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *etal.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [78]. COURTET P, GUILLAUME S. Enquête sur le vécu des patients bipolaires. *L'Encéphale*, 2011, 37 : 18-22.
- [79]. LE STRAT Y, RAMOZ N, GORWOOD P. Troubles de l'humeur et rythmes biologiques. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2008, 66 : 169-174.
- [80]. FOSSATI P, CHOUCHA W, MALLET L. Chapitre 61 : Électroconvulsivothérapie et stratégies innovantes de stimulation. *In* : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *etal.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [81]. R. Dardennes, Troubles de l'humeur, Manuel de psychiatrie, Chapitre 13, 291-331 Manuel de psychiatrie 3e édition © 2017, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés
- [82]. PULL C.B. Chapitre 3 : Classification des troubles bipolaires : de la CIM-9 à la CIM-11 et du DSM-III au DSM-5. *In* : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *etal.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [83]. American Psychiatric Association. APA. DSM-5. Manuel diagnostique et statistique des Troubles Mentaux, 5 édition. Washington DC, 2013. Traduction française par M.A.CROCQ Et J.-D. GUELFY, Masson, Paris, 2015, 1176 pages.

- [84]. PULL C.B. DSM-5 et CIM-11. *Annales Médico-Psychologiques*, 2014, 172 : 677-680.
- [85]. Organisation Mondiale de la Santé. OMS. Onzième Classification internationale des maladies: appel à contribution. Disponible sur http://www.who.int/features/2012/international_classification_disease/fr/ Page consultée le 10 Août 2016.
- [86]. DESJARDINS P. Le DSM-5 et l'évaluation des troubles mentaux. *Psychologie Québec, pratique professionnelle*, 2013, 6 : 8-11
- [87]. BOURGEOIS M.-L. Chapitre 2 : Dichotomie unipolaire-bipolaire et spectre bipolaire dans les troubles de l'humeur. *In* : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *etal.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie)
- [88]. GOUDEMANT M. Chapitre 10 : Troubles unipolaires. *In* : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *etal.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie)
- [89]. KALADJIAN A, AZORIN J.-M, ADIDA M, *etal.* Troubles affectifs: évolution des modèles nosographiques. *L'Encéphale*, 2010, *Supplément 6*: S178-S182.
- [90]. FRANCES A. Évaluation critique de la première version du DSM-5. *Revue Médicale Suisse*, 2011 : 398-401.
- [91]. WEIBEL S, BERTSCHY G. Dépression mixte et DSM-5 : mise au point critique. *L'Encéphale*, 2015
- [92]. ANGST J. Problems in the current concepts and definitions of bipolar disorders. *World Psychiatry*, 2011, 10 : 191-192

- [93]. BOURGEOIS M.-L. Aspects nosologiques des troubles bipolaires maniaco-dépressifs. Considérations critiques. Annales Médico-Psychologiques, 2009, 167 : 803-809.
- [94]. STAHL S.M. Chapitre 6 : Troubles de l'humeur. In : STAHL S.M. Psychopharmacologie essentielle. Bases neuroscientifiques et applications pratiques. Traduction de la 4e édition américaine. Paris : Lavoisier Médecine Sciences (2015), 608 pages.
- [95]. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness : Bipolar and recurrent depression, 2nd ed. New York, Oxford : Oxford University Press ; 2007
- [96]. Pull C. Classification des troubles bipolaires : de la CIM-9 à la CIM-11 et du DSM-III au DSM-5. In : Bourgeois ML, Gay C, Henry C, Masson M, editors. Les troubles bipolaires. Paris : Lavoisier ; 2014
- [97]. YAZICI O. Unipolar mania : a distinct entity ? Journal of Affective Disorders, 2014, 152/154: 52-56
- [98]. THOUMY A.-L, BOUVARD M.-P. Chapitre 11 : Troubles bipolaires et trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, et al. Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [99]. American Psychiatric Association. APA. Troubles habituellement diagnostiqués dans la première enfance, la deuxième enfance ou l'adolescence.
In: American Psychiatric Association – DSM-IV-TR. Manuel diagnostique et statistique des Troubles Mentaux, 4 édition, texte révisé. Washington DC, 2000. Traduction française par J.-D. GUELFY *et al*, Masson, Paris, 2003, 1120 pages.

- [100]. FRANC N, PURPER-OUAKIL D. Chapitre 14 : Troubles bipolaires chez l'enfant. *In* : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *etal.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [101]. JOST F. Chapitre 13 : Diagnostic différentiel entre les troubles bipolaires et les troubles de la personnalité (*borderline*, narcissique, paranoïaque). *In*: BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *etal.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [102]. BELZEAUX R, AZORIN J.-M. Chapitre 9: Cyclothymie et tempérament. *In* : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, *etal.* Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [103]. Vidal 2017
- [104]. Pharmacological agents under reaserch for the maintenance treatment in bipolar disorder, S.Dimitrakopolis, G.Konstantakopoulos, Greece psychiatric revue avaokom; 26(3), 2015
- [105]. Bipolar therapeutics up date 2014: a tale of 3 treatments. Terence A.Ketter, MD; Shefali Miller, MD

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في.
- والله على ما أقول شهيد .

المستجدات العلاجية الدوائية في اضطرابات المزاج ثنائي القطب

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرفه

السيدة: طاهرة التونسي

المزودة في: 08 غشت 1989

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: منظم المزاج - البروتوكول العلاجي - اضطراب المزاج ثنائي القطب.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: محمد زكرياء بشرى

أستاذ في الطب النفسي

مشرف

السيد: سمير أحيد

أستاذ في علم الصيدلة

السيدة: فاطمة الزهراء السقاط

أستاذة في الطب النفسي

أعضاء

السيدة: مريا صابر

أستاذة في الطب النفسي