

**UNIVERSITÉ MOHAMMED V  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE  
RABAT**

*ANNÉE : 2009*

*THÈSE N° :124*

**TROUBLES BIPOLAIRES ET DIABÈTE**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

**PAR**

**M<sup>lle</sup> Chadia SAOUD**

*Née le 11 Décembre 1982 à Rabat*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

MOTS CLÉS : Trouble Bipolaire – Diabète – Comorbidité – Thymorégulateurs –  
Antipsychotiques – Facteurs de gravité – Prévention

**JURY**

**Mr. A. FAJRI**

Professeur de Psychiatrie

**Mr. M. Z. BICHRA**

Professeur de Psychiatrie

**Mme. G. BELMEJDOUB**

Professeur d'Endocrinologie

**Mr. A. OUANASS**

Professeur Agrégé de Psychiatrie

**PRÉSIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**

# REMERCIEMENTS

***À mes très chers parents,***

*Pour la confiance que vous m'avez toujours accordée,  
pour votre soutien tout au long de ces années,  
pour tout ce que vous m'avez apporté jusqu'à ce jour,  
je vous remercie de tout mon coeur.*

***À mon cher fiancé Julien,***

*Pour ton précieux soutien de chaque jour,  
ta patience et tes encouragements,  
merci, et plus encore...*

***À mes chers frères Zouhair et Ali,***

*Pour nous rappeler ce qu'est l'essentiel dans la vie,  
pour leur joie de vivre,  
merci.*

***À toute ma famille,***

*En témoignage de ma profonde affection.*

***À mes amis,***

*Pour leur soutien et amitié.*

*À l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale du service de psychiatrie  
de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V  
Pour leur aide précieuse lors de la réalisation de ce travail,  
et leur accueil très chaleureux.*

*Tous mes remerciements aux :*

*Professeur assistant A. YAHIA*

*Professeur assistant J. MEHSSANI*

*Professeur assistant M. KADIRI*

*Docteur K. MOUHADI*

*À notre Maître et Président de thèse*  
*Monsieur le Médecin Colonel Major Ahmed FAJRI*  
*Professeur de psychiatrie*  
*Directeur de l'UFR de psychiatrie*  
*à la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat*  
*Chef de service de psychiatrie*  
*à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat*

*En acceptant la présidence de notre jury de thèse,*  
*vous nous faites un grand honneur.*

*Vos connaissances et votre expérience sont pour nous*  
*source d'estime et d'enseignement.*

*Nous garderons toujours le souvenir de votre enseignement clair*  
*et de votre culminant sens professionnel.*

*Vous nous avez accueilli avec bienveillance, gentillesse et simplicité.*  
*Que ce travail soit pour vous un témoignage de notre sincère gratitude.*

*Veillez agréer l'expression de notre plus profond respect.*

*À notre Maître et Directeur de Thèse*  
*Monsieur le Professeur Mohamed Zakariya BICHRA*  
*Professeur de psychiatrie*

*Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail.*  
*Nous avons pu bénéficier de vos enseignements et de vos conseils,*  
*et nous avons été touché par vos qualités humaines.*  
*Vous nous avez toujours accueilli aimablement et vous avez veillé à ce que*  
*tout se déroule dans les meilleures conditions.*  
*Pour votre disponibilité et votre patience,*  
*Nous vous présentons nos remerciements sincères.*  
*Veillez croire en notre grande estime et*  
*en notre profond respect.*

*À notre Maître et Juge de thèse*

*Monsieur le Professeur Abderrazzak OUANASS*

*Professeur Agrégé de psychiatrie*

*Votre acceptation spontanée de siéger parmi les membres de notre jury*

*nous honore et nous comble de satisfaction.*

*Puisse ce travail témoigner de notre sincère reconnaissance.*

*Veillez accepter l'expression de notre profonde considération.*

*À notre Maître et Juge de thèse*

*Madame le Professeur Ghislaine BELMEJDOUB*

*Professeur d'endocrinologie et maladies métaboliques*

*Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant*

*de juger notre travail et de le soumettre à votre compétence.*

*Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements*

*et de notre profond respect.*

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	8
<b>REVUE DE LITTÉRATURE</b> .....	11
<b>LES TROUBLES BIPOLAIRES</b> .....	12
<b>I. HISTORIQUE</b> .....	12
<b>II. DÉFINITIONS ET CLASSIFICATIONS</b> .....	13
A. LES TROUBLES DE L'HUMEUR.....	13
B. LES TROUBLES BIPOLAIRES.....	13
C. ÉLARGISSEMENT DU SPECTRE BIPOLAIRE.....	14
<b>III. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES</b> .....	16
A. FRÉQUENCE DU TROUBLE BIPOLAIRE.....	16
B. SEX. RATIO ET FACTEURS SOCIAUX.....	16
C. ÂGE.....	16
<b>IV. DESCRIPTION CLINIQUE</b> .....	17
A. ÉPISODE DÉPRESSIF.....	17
B. ÉPISODE MANIAQUE.....	19
C. ÉPISODE MIXTE.....	20
D. ÉPISODE HYPOMANIAQUE.....	21
E. TROUBLE CYCLOTHYMIQUE.....	22
<b>V. COMORBIDITÉS</b> .....	22
A. COMORBIDITÉ ADDICTIVE.....	23
B. COMORBIDITÉ ANXIEUSE.....	23
C. AUTRES COMORBIDITÉS PSYCHIATRIQUES.....	23
D. COMORBIDITÉS SOMATIQUES.....	24
<b>VI. FORMES ÉVOLUTIVES DU TROUBLE BIPOLAIRE</b> .....	24
<b>VII. COMPLICATIONS</b> .....	25
A. MORTALITÉ LIÉE AU TROUBLE BIPOLAIRE.....	25
B. CONSÉQUENCES PSYCHOSOCIALES.....	26
C. FACTEURS AGGRAVANTS.....	26
<b>VIII. DIAGNOSTIC</b> .....	27
A. DIAGNOSTIC POSITIF.....	27
B. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL.....	29

<b>IX. ÉTIOPATHOGÉNIE.....</b>	<b>31</b>
A. FACTEURS GÉNÉTIQUES .....	31
B. FACTEURS BIOCHIMIQUES .....	32
C. FACTEURS NEURO-ANATOMIQUES .....	34
D. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX .....	35
<b>X. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE .....</b>	<b>36</b>
A. MOYENS THÉRAPEUTIQUES .....	36
B. STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES .....	40
<b>LE DIABÈTE SUCRÉ .....</b>	<b>46</b>
<b>I. DÉFINITION ET DIAGNOSTIC .....</b>	<b>46</b>
<b>II. ÉPIDÉMIOLOGIE DU DIABÈTE AU MAROC ET DANS LE MONDE .....</b>	<b>47</b>
<b>III. CLASSIFICATION (ADA, OMS).....</b>	<b>48</b>
A. SELON L'ÉTIOLOGIE .....	48
1. <i>Le Diabète de Type 1</i> .....	48
2. <i>Le Diabète de Type 2</i> .....	48
3. <i>Autres types spécifiques de Diabète</i> .....	49
B. SELON LE DEGRÉ DE L'HYPERGLYCÉMIE.....	50
<b>IV. PHYSIOPATHOLOGIE.....</b>	<b>51</b>
A. DIABÈTE DE TYPE 2 .....	51
1. <i>Résistance à l'insuline</i> .....	51
2. <i>Déficit insulinosécrétoire</i> .....	52
3. <i>Diabète de Type 2 et événements de vie</i> .....	53
B. DIABÈTE DE TYPE 1 .....	54
1. <i>Prédisposition génétique au Diabète de Type 1</i> .....	54
2. <i>Facteurs de risque liés à l'environnement</i> .....	54
3. <i>Stress psychologique et Diabète de Type 1</i> .....	55
<b>V. COMPLICATIONS DU DIABÈTE .....</b>	<b>56</b>
A. COMPLICATIONS CHRONIQUES .....	56
B. ACCIDENTS AIGUS .....	56
1. <i>Les décompensations hyperglycémiques</i> .....	57
2. <i>L'hypoglycémie</i> .....	58
<b>VI. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DU DIABÈTE DE TYPE 2 .....</b>	<b>59</b>
A. OBJECTIFS DU TRAITEMENT.....	59
B. RECOMMANDATIONS NON PHARMACOLOGIQUES .....	59
1. <i>Mesures diététiques</i> .....	60
2. <i>Activité physique</i> .....	61

C.	TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX.....	61
1.	<i>Médicaments stimulant l'insulinosécrétion</i> .....	62
2.	<i>Médicaments potentialisant l'effet de l'insuline</i> .....	62
3.	<i>Inhibiteurs des alphaglucosidases</i> .....	63
4.	<i>Insulinothérapie dans le Diabète de Type 2</i> .....	63
D.	LA STRATÉGIE DE PRISE EN CHARGE .....	64
E.	SUIVI DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 2.....	64
1.	<i>Éducation du patient</i> .....	64
2.	<i>Suivi glycémique</i> .....	65
3.	<i>Rythme des consultations</i> .....	65
F.	DÉPISTAGE DU DIABÈTE DE TYPE 2.....	65
G.	PRÉVENTION DU DIABÈTE DE TYPE 2 .....	66
<b>VII.</b>	<b>PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DU DIABÈTE DE TYPE 1 .....</b>	<b>67</b>
A.	DIÉTÉTIQUE DU DIABÈTE DE TYPE 1 .....	67
B.	INSULINOTHÉRAPIE.....	68
C.	OBJECTIFS ET AUTOSURVEILLANCE GLYCÉMIQUES .....	69
D.	STRATÉGIES D'ADAPTATION DU TRAITEMENT .....	70
E.	DÉPISTAGE ET PRÉVENTION DU DIABÈTE DE TYPE 1 .....	70
	<b>ÉTUDE PRATIQUE</b> .....	<b>71</b>
	<b>MATÉRIEL ET MÉTHODES</b> .....	<b>72</b>
<b>I.</b>	<b>OBJECTIFS DE L'ÉTUDE</b> .....	<b>72</b>
<b>II.</b>	<b>POPULATION</b> .....	<b>72</b>
A.	DESCRIPTION .....	72
B.	CRITÈRES D'INCLUSION .....	73
C.	CRITÈRES D'EXCLUSION .....	73
<b>III.</b>	<b>OUTILS DE TRAVAIL</b> .....	<b>73</b>
A.	DOSSIER MEDICAL .....	73
B.	FICHE D'EXPLOITATION .....	74
C.	DSM-IV TR .....	74
D.	CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE L'OMS .....	75
<b>IV.</b>	<b>MÉTHODE ÉPIDÉMIOLOGIQUE</b> .....	<b>75</b>
<b>V.</b>	<b>FAIBLESSES MÉTHODOLOGIQUES</b> .....	<b>75</b>

<b>RÉSULTATS DE L'ÉTUDE</b> .....	<b>76</b>
<b>I. VIGNETTES CLINIQUES</b> .....	<b>76</b>
<b>II. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DU TROUBLE BIPOLAIRE DANS LE SERVICE DE PSYCHIATRIE</b> .....	<b>83</b>
A. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES GLOBALES DU TROUBLE BIPOLAIRE	83
B. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DES PATHOLOGIES ORGANIQUES DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE .....	84
1. <i>Place des pathologies organiques associées au Trouble Bipolaire</i> .....	84
2. <i>Répartition des pathologies organiques associées au Trouble Bipolaire</i> .....	84
<b>III. RÉSULTATS DE NOTRE SÉRIE</b> .....	<b>85</b>
A. CARACTÉRISTIQUES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES.....	85
1. <i>Sexe</i> .....	85
2. <i>Age</i> .....	85
3. <i>Statut professionnel</i> .....	85
4. <i>Niveau d'études</i> .....	86
5. <i>Statut matrimonial</i> .....	86
B. CHRONOLOGIE COMPARÉE DES DEUX PATHOLOGIES .....	86
C. CARACTÉRISTIQUES DU TROUBLE BIPOLAIRE .....	87
1. <i>Caractéristiques des premiers épisodes thymiques</i> .....	87
2. <i>Modalités évolutives des épisodes thymiques de nos cas cliniques</i> .....	91
3. <i>Nombre total des épisodes thymiques</i> .....	94
4. <i>Nombre total d'hospitalisations</i> .....	95
5. <i>Traitements administrés à l'hospitalisation durant la période de notre étude</i> ...	96
6. <i>Comorbidités</i> .....	97
7. <i>Facteurs de gravité (en dehors du diabète)</i> .....	98
8. <i>Evolution et suivi</i> .....	99
D. CARACTÉRISTIQUES DU DIABÈTE .....	100
1. <i>Type de diabète</i> .....	100
2. <i>Circonstances de découverte</i> .....	101
3. <i>Complications aiguës et chroniques</i> .....	101
4. <i>Traitement administré</i> .....	101
5. <i>Evolution et suivi</i> .....	102

<b>ANALYSE ET DISCUSSION</b> .....	<b>103</b>
<b>I. REVUE DE LA LITTÉRATURE</b> .....	<b>105</b>
A. LIENS ENTRE LE TROUBLE BIPOLAIRE ET LE DIABÈTE .....	105
1. <i>Données épidémiologiques</i> .....	105
2. <i>Facteurs liés au mode de vie et à l'environnement</i> .....	111
3. <i>Facteurs génétiques</i> .....	112
4. <i>Facteurs physiopathologiques</i> .....	113
5. <i>Facteurs neuro-anatomopathologiques</i> .....	115
6. <i>Facteurs iatrogènes</i> .....	116
B. RETENTISSEMENT CLINIQUE ET ÉVOLUTIF .....	120
1. <i>Du Diabète sur le Trouble Bipolaire</i> .....	120
2. <i>Du Trouble Bipolaire sur le Diabète</i> .....	121
C. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE.....	123
1. <i>Particularités du traitement bipolaire</i> .....	123
2. <i>Particularités du traitement diabétique</i> .....	124
3. <i>Interactions médicamenteuses</i> .....	125
4. <i>Observance thérapeutique</i> .....	126
5. <i>La psychiatrie de liaison</i> .....	128
6. <i>Surveillance et prévention</i> .....	130
<b>II. ANALYSE DE NOTRE SÉRIE</b> .....	<b>134</b>
A. LIENS ENTRE LE TROUBLE BIPOLAIRE ET LE DIABÈTE .....	134
1. <i>Données épidémiologiques</i> .....	134
2. <i>Liens étiopathogéniques</i> .....	135
B. RETENTISSEMENT CLINIQUE ET ÉVOLUTIF .....	136
1. <i>Du Diabète sur le Trouble Bipolaire</i> .....	136
2. <i>Du Trouble Bipolaire sur le Diabète</i> .....	138
C. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE.....	140
1. <i>Traitement du Trouble Bipolaire</i> .....	140
2. <i>Traitement du Diabète</i> .....	142
3. <i>Interactions médicamenteuses</i> .....	143
4. <i>Observance thérapeutique</i> .....	143
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>144</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>147</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>161</b>
<b>RÉSUMÉS</b> .....	<b>183</b>

## TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Critères diagnostiques des épisodes dépressifs, maniaques, hypomaniaques, mixtes et du trouble cyclothymique selon le DSM-IV .....	162
Annexe 2 : Les symptômes psychotiques associés aux épisodes maniaques et dépressifs selon la CIM-10 et le DSM-IV .....	165
Annexe 3 : Critères DSM-IV du Trouble de l'humeur dû à [indiquer l'affection médicale générale].....	166
Annexe 4 : Principaux psychotropes cités dans notre travail.....	167
Annexe 5 : Les principaux thymorégulateurs : présentations, mise en route du traitement, effets secondaires et surveillance .....	169
Annexe 6 : Interactions médicamenteuses à éviter concernant les thymorégulateurs.....	171
Annexe 6 : Traitement de la dépression bipolaire en phase aiguë selon consensus de l'American Psychiatric Association (2000).....	172
Annexe 7 : Traitement de la manie en phase aiguë selon consensus de l'American Psychiatric Association (2000).....	173
Annexe 8 : Classification étiologique du diabète sucré.....	174
Annexe 9 : Arbre décisionnel de la stratégie globale de prise en charge de l'hyperglycémie.....	176
Annexe 10 : Rythme de suivi recommandé pour un diabétique de type 2 non compliqué dont l'équilibre est stable .....	177
Annexe 11 : Différents schémas d'insulinothérapie intensifiée .....	178
Annexe 12 : Fiche d'exploitation.....	179

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADA : American Diabetes Association  
 ALFEDIAM : Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies métaboliques  
 APA : American Psychiatric Association  
 AVP : Accident de la voie publique  
 CATIE : Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness  
 DEX : Dexaméthasone  
 DMI : Dépression-Manie-Intervalle libre  
 DSM : Diagnostic and Statistical Manual  
 DSM-IV TR : Diagnostic and Statistical Manual IV Texte Révisé  
 DT1 : Diabète de type 1  
 DT2 : Diabète de type 2  
 ECA : Epidemiologic Catchment Area  
 EDM : Episode Dépressif Majeur  
 EEG : Electro-encéphalographie  
 GAJ : Glycémie à jeun  
 GSK3 $\beta$  : Glycogène synthétase kinase 3 $\beta$   
 HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale  
 HLA : Human Leukocyte Antigen  
 HMIMV : Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V  
 HPA : Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien  
 HTA : Hypertension artérielle  
 IMAO : Inhibiteur des Monoamines Oxydases  
 IMC : Indice de Masse Corporelle  
 IRSN : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline  
 ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de Recapture de la Sérotonine  
 IRM : Imagerie par Résonance Magnétique  
 LCR : Liquide céphalo-rachidien  
 MDI : Manie-Dépression-Intervalle libre  
 MST : Maladie Sexuellement Transmissible  
 NCS : National Comorbidity Survey  
 NDMDA : National Depressive and Manic-Depressive Association  
 OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
 Stop-NIDDM : Study To Prevent Non- Dependant Diabetes Mellitus  
 TIP : Thérapie Interpersonnelle  
 TOC : Trouble Obsessionnel Compulsif  
 TRIPOD : Troglitazone In the Prevention Of Diabetes Insuline  
 Trouble BP: Trouble bipolaire  
 UKPDS : United Kingdom Prospective Diabetes Study

# **INTRODUCTION**

Le Trouble Bipolaire représente une affection psychiatrique, récurrente, assez fréquente et à risques multiples. Les avancées de la recherche en matière d'étiopathogénie sont certaines. Cependant, le réel progrès à atteindre est le repérage précoce du Trouble Bipolaire, avant la survenue de conséquences indésirables et parfois irréversibles dans la vie des patients bipolaires. En effet, les risques de suicide et de désocialisation sont majeurs. De plus, les troubles comorbides sont fréquents et constituent des facteurs de résistance et d'aggravation du pronostic.

En raison de ces risques, la prise en charge thérapeutique doit être précoce et adaptée. L'arsenal thérapeutique du Trouble Bipolaire s'est progressivement enrichi au cours du temps, le lithium n'étant plus la seule référence du traitement des Troubles Bipolaires. Des anti-convulsivants et des neuroleptiques atypiques représentent la nouveauté thérapeutique. Cependant, la réalité clinique est reflétée par la complexité de l'ordonnance livrée au patient bipolaire.

Les Troubles de l'humeur surviennent souvent au cours du Diabète sucré, qui regroupe deux entités distinctes :

- Diabète de Type 1, souvent d'origine auto-immune, représente 10% des diabètes ;
- Diabète de Type 2, d'origine génétique et environnementale, en représente 90%.

De nombreuses complications peuvent apparaître au long cours, et touchent en particulier l'œil, le rein, les systèmes nerveux et cardiovasculaire. Elles ont de lourdes conséquences humaines et économiques, et font du Diabète, surtout de Type 2, un problème majeur de santé publique. De plus, la fréquence du Diabète de Type 2 est en constante augmentation, ce qui doit rendre encore plus attentif à son diagnostic et à sa prise en charge, en particulier hygiéno-diététique précoce.

Peu d'études se sont penchées sur la comorbidité du Trouble Bipolaire avec le Diabète, cependant certaines données épidémiologiques montrent que les deux pathologies s'associent de manière non fortuite. L'origine de cette association peut être environnementale, génétique, physiopathologique, anatomopathologique, ou encore médicamenteuse. En outre, dans le cadre de cette comorbidité, les deux maladies se compliquent mutuellement. L'évolution du Trouble Bipolaire est plus sévère, et le risque de complications de la maladie diabétique est également accru. Par ailleurs, le respect des règles hygiéno-diététiques, base du traitement du Diabète de type 2, se trouve particulièrement déficient chez les sujets bipolaires durant les accès thymiques. Certains médicaments utilisés pour traiter le Trouble Bipolaire sont incriminés dans l'apparition ou l'aggravation du Diabète. La prise en charge thérapeutique en est encore plus complexe, d'où l'importance de certaines questions :

- Quelles sont les données actuelles concernant les liens entre les deux maladies ?
- Quel est le retentissement clinique et évolutif de l'une sur l'autre ?
- Quelles sont les précautions à prendre et les particularités de la prise en charge thérapeutique en cas de Trouble Bipolaire chez un diabétique ?

Nous avons donc souhaité mener une étude chez des patients atteints de Trouble Bipolaire et de Diabète, hospitalisés dans le service de psychiatrie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V.

Dans un premier temps, nous exposerons les données de la littérature concernant le Trouble Bipolaire et le Diabète. Nous aborderons ensuite la méthodologie de notre recherche, puis nous en présenterons les résultats. Nous discuterons alors ces derniers en les comparant aux recommandations et à la littérature relative à l'association du Trouble Bipolaire au Diabète.

**REVUE DE LITTÉRATURE**

## **LES TROUBLES BIPOLAIRES**

### **I. HISTORIQUE [1,2]**

Le concept de trouble bipolaire n'a cessé d'évoluer au cours du temps. Les premières descriptions de dépression et de manie sont faites par Hippocrate, 400 ans avant JC. Mais l'alternance des deux syndromes n'est signalée qu'à partir du 17<sup>e</sup> siècle par T. Willis. La dépression et la manie seront regroupées en une seule maladie en 1854. Il s'agit de « la folie circulaire » pour Falret et de « la folie à double forme » pour Baillarger.

Cependant, la conception actuelle de la maladie maniaco-dépressive est due à Kraepelin. En 1899, il individualise la folie maniaco-dépressive dans la 6<sup>e</sup> édition de son traité. Elle se caractérise par une évolution périodique avec des épisodes récurrents et un bon pronostic avec retour à l'état de base entre les accès et absence d'évolution terminale déficitaire. Il la sépare nettement de la mélancolie d'involution mais surtout de la démence précoce. Sa vision de la folie maniaco-dépressive est unitaire : il distingue 18 types évolutifs, dont les formes unipolaires et bipolaires, sans les opposer pour autant.

A la suite des données établies par Kleist (1947), Leonhardt (1957), Perris (1966), Angst (1966) et Winokur (1967), la psychose maniaco-dépressive a été divisée en :

- trouble bipolaire, caractérisé par l'alternance d'épisodes maniaques et dépressifs,
- et trouble unipolaire, n'incluant que des épisodes dépressifs.

Cette dichotomie est officiellement instituée en 1980 avec la 3<sup>e</sup> édition du DSM. C'est Dunner en 1976 qui, le premier, va affiner cette classification en distinguant parmi les troubles bipolaires les types I et II (voir Figure 1), qui se distinguent par l'intensité de la symptomatologie maniaque.

## II. DÉFINITIONS ET CLASSIFICATIONS

### A. LES TROUBLES DE L'HUMEUR [3,4]

L'humeur est une disposition de l'esprit ou état émotionnel, qui peut être spécifique ou oscillant. Elle fait référence au sentiment subjectif interne, au tempérament, qui se traduit par une expression affective dominante dans le comportement du sujet. L'humeur peut être gaie, optimiste, triste, irritable, colérique, mélancolique, abattue.

Les troubles de l'humeur sont principalement caractérisés par une perturbation de l'humeur. Selon le DSM-IV, ils sont divisés en :

- Troubles dépressifs
- Troubles bipolaires
- et deux troubles fondés sur une étiologie : Trouble de l'humeur dû à une affection médicale générale, et Trouble de l'humeur induit par une substance.

### B. LES TROUBLES BIPOLAIRES

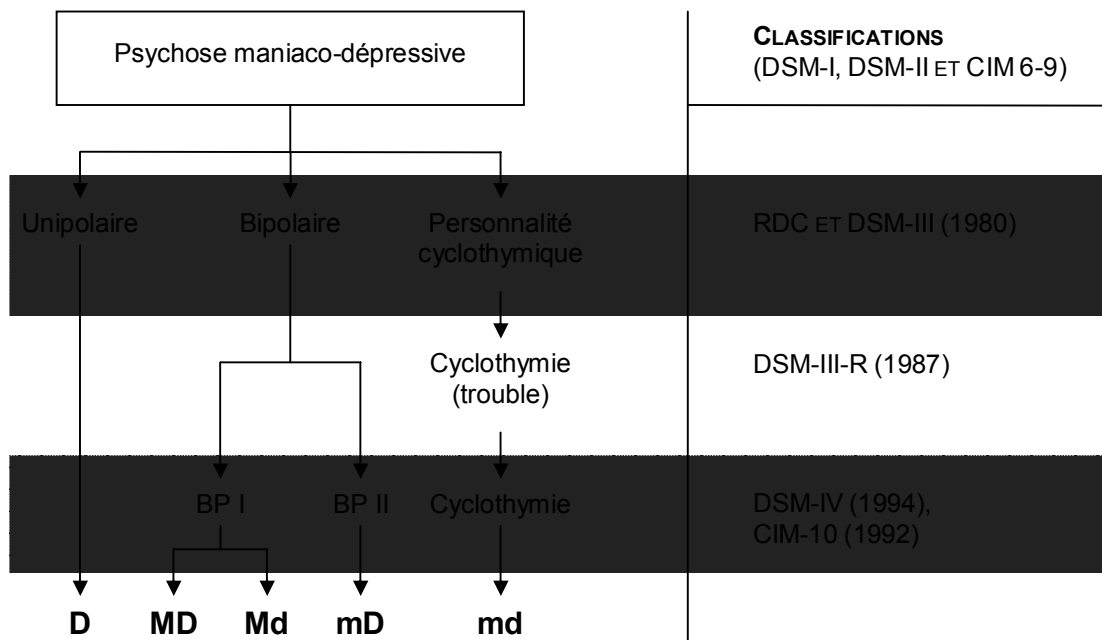
Les Troubles dépressifs se distinguent des Troubles bipolaires par l'absence d'antécédents d'épisode maniaque, mixte ou hypomaniaque. Les Troubles bipolaires comportent la présence (ou des antécédents) d'Episodes maniaques, d'Episodes mixtes ou d'Episodes hypomaniaques accompagnés habituellement de la présence ou d'antécédents d'épisodes dépressifs majeurs [3].

Le DSM-IV reconnaît actuellement 4 grands sous-types (voir Figure 1, Annexe 1) [2,3,4]:

- *Le trouble bipolaire de type I*, le plus typique, caractérisé par la survenue d'au moins un épisode maniaque ou mixte, les épisodes dépressifs majeurs sont habituellement présents, mais peuvent être absents.
- *Le trouble bipolaire de type II*, caractérisé par l'association d'au moins un épisode dépressif majeur et d'un épisode d'hypomanie spontanée, sans présence de manie.
- *La cyclothymie*, définie par l'alternance de symptomatologie hypomaniaque et dépressive mineure pendant au moins 2 ans.

- *Le trouble bipolaire non spécifié* regroupant des troubles ayant des caractéristiques bipolaires qui ne répondent aux critères d'aucun trouble spécifié.

Le DSM-IV reconnaît également les cycles rapides, définis par la survenue d'au moins quatre épisodes thymiques par an et les états mixtes, caractérisés par la présence simultanée de symptômes de la lignée dépressive et maniaque au cours du même épisode thymique.



*D = dépression majeure d = dépression mineure M = manie m = hypomanie*

**Figure 1 : Evolution de la distinction bipolaire-unipolaire [5]**

### C. ÉLARGISSEMENT DU SPECTRE BIPOLAIRE

Depuis les années 1980, certains auteurs, comme Klerman, Akiskal ou Angst, défendent une conception élargie du « spectre bipolaire » et tendent à multiplier les sous-types dans leur classification du trouble. Ces sub-divisions leur semblent plus proches de la réalité clinique, souvent complexe.

Le spectre bipolaire comprend les troubles suivants [8]:

- *Trouble BP-1/2* (ou trouble schizo-bipolaire) ;
- *Trouble BP-I*, le plus classique et connu des cliniciens, caractérisé par la présence d'au moins un épisode maniaque et comprenant différentes formes cliniques de manie ;
- *Trouble BP-I 1/2\** : présence d'hypomanie réfractaire ou chronique ;
- *Trouble BP-II* : présence de dépression majeure avec épisodes d'hypomanie spontanée ;
- *Trouble BP-II 1/2\** (ou dépression cyclothymique) ;
- *Trouble BP-III* : présence de dépression majeure avec des épisodes de manie ou d'hypomanie associés à un traitement antidépresseur ;
- *Trouble BP-III 1/2\** : présence de dépression majeure avec épisodes d'hypomanie et/ou instabilité thymique induits par l'abus de substances psycho-stimulantes ;
- *Trouble BP-IV* : dépression majeure avec un tempérament hyperthymique selon Akiskal\* ou trouble cyclothymique selon Klerman\*\*
- *Trouble BP V\** : dépression majeure avec une histoire familiale de bipolarité ;
- *Trouble BP VI\** : manie ou hypomanie monopolaire.

L'élargissement du spectre bipolaire se fait donc à la fois aux dépens :

- des dépressions unipolaires, qui seront définies, selon ces classifications, par l'absence des différents indices de bipolarité,
  - et des troubles schizoaffectifs.

D'autre part, des critères diagnostiques dans le DSM-III puis le DSM-IV ont été élaborés et distinguent trois types d'accès aigus maniaques ou dépressifs (voir Annexe 2) [4] :

- sans idée délirante
- avec idées délirantes congruentes à l'humeur
- avec idées délirantes non congruentes à l'humeur

\* Classification récente de Akiskal et Pinto

\*\* Classification classique de Klerman, 1981

### III. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

#### A. FRÉQUENCE DU TROUBLE BIPOLAIRE

La prévalence à un an, en population générale, se situe dans les études internationales entre 0,1 et 1,7 %, selon les critères du DSM-IV [11]. Retenons deux grandes études en population générale nord-américaine, l'ECA et la NCS, qui retrouvent respectivement une prévalence sur la vie de 1,3% et de 1,6%. Selon l'ECA, la prévalence du trouble bipolaire de type I est estimée à 0,8% et le type II à 0,5% [12]. Cependant, ce dernier chiffre est probablement sous-évalué du fait de la non-reconnaissance fréquente de l'hypomanie [11].

Ces études se focalisent généralement sur le trouble bipolaire de type I. La prise en compte du trouble bipolaire de type II et du trouble cyclothymique aboutit à des taux beaucoup plus élevés (3,15 %) comme le souligne Angst [11,13]. La reconnaissance d'un large spectre bipolaire augmente la prévalence, estimée à 7,7% dans l'étude de Zurich [8].

#### B. SEX. RATIO ET FACTEURS SOCIAUX

Classiquement, le trouble bipolaire touche autant les hommes que les femmes, quels que soient leur niveau socioculturel, leur origine ethnique, ou leur lieu de résidence [1,11]. Cependant, certains auteurs retrouvent une prédominance féminine, Angst rapporte une prévalence 4,4 à 6 fois plus importante chez les femmes comparé aux hommes [14]. D'autre part, le trouble bipolaire semble être plus fréquent chez les sujets célibataires, séparés ou divorcés [1].

#### C. ÂGE

Selon les publications de Kraepelin, l'âge de début était d'environ 30 ans. Des études épidémiologiques récentes, dont l'ECA, notent un rajeunissement de l'âge de début, qui se situerait vers 20 ans [11], probablement en raison d'un diagnostic plus précoce.

Les formes à début précoce (13-15 ans) sont plus souvent associées à une évolution sévère, avec symptômes psychotiques et antécédents familiaux. Il existe des formes plus rares à début tardif (> 50 ans), qui doivent faire rechercher une organicité [1,2,9].

#### **IV. DESCRIPTION CLINIQUE** (voir Annexe 1)

##### **A. ÉPISODE DÉPRESSIF** [2,6,9]

*L'humeur* est triste tout au long de la journée, reflétée par le faciès et le comportement. A l'extrême, le sujet peut décrire un sentiment de vide ou d'anesthésie affective douloureuse. L'irritabilité est fréquente et s'exprime sous 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. Le pessimisme est associé à un défaut d'anticipation, avec 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.

*L'altération des processus cognitifs* s'apparente à un ralentissement et une pauvreté des idées, entraînant des difficultés de concentration, de compréhension, d'attention, de mémorisation. Ceci renforce la mésestime de soi éprouvée par le patient. La communication avec l'autre est coupée et le patient se décrit souvent comme « décalé » dans ses relations interpersonnelles.

*Le ralentissement moteur* se traduit par l'appauvrissement des gestes et de la mimique. La démarche est lente et fastidieuse. Le patient reste le plus souvent prostré au fond de son lit et se plaint d'une grande lassitude. Les activités les plus élémentaires comme s'habiller ou se laver ne sont réalisées qu'au prix d'efforts considérables voire sont impossibles à effectuer. A un degré moindre, les patients se plaignent d'une asthénie, d'une plus grande fatigabilité ou encore d'une difficulté à initier les activités.

*La perte de motivation* vient également entraver la mise en œuvre des activités. La motivation pour s'engager dans des activités est extrêmement liée à la composante

émotionnelle. Ainsi la perte de plaisir entrave la capacité des sujets à élaborer et concrétiser des projets.

A cette symptomatologie, se surajoutent des *perturbations somatiques* comme la perte d'appétit (amaigrissement fréquent), des troubles du sommeil avec difficultés d'endormissement. Plus typiquement il s'agit d'une insomnie de fin de nuit. Cependant, il peut exister des dépressions bipolaires avec au contraire une hyperphagie et une hypersomnie. Dans certains cas, d'autres plaintes somatiques sont également rapportées : céphalées, phénomènes anxieux avec manifestations somatiques, troubles digestifs.

Le risque majeur est le *passage à l'acte suicidaire*.

Les épisodes dépressifs sont variables dans leur sévérité. Bien que le DSM-IV les qualifie tous de « majeurs » (qu'il faut entendre dans le sens de caractérisé), leur intensité peut être graduée de légère à sévère. Tous les tableaux cliniques de dépression peuvent se rencontrer au cours du trouble bipolaire. Il est donc important de rechercher des indices de bipolarité devant tout type de dépression. Une systématisation de cette démarche pourrait concourir à diminuer le délai entre le début des troubles bipolaires et la reconnaissance du diagnostic. Certaines formes graves devront faire évoquer systématiquement le diagnostic de trouble bipolaire :

- *La mélancolie* : accentuation matinale des troubles, morosité persistante et peu mobilisable par les événements positifs intercurrents, diminution marquée des intérêts et des plaisirs.
- *La mélancolie délirante* (voir Annexe 2) : épisode dépressif majeur avec caractéristiques psychotiques (idées délirantes et /ou hallucinations). Les thèmes délirants les plus fréquents sont dits congruents à l'humeur. Peuvent également être présentes des idées non congruents à l'humeur et notamment à thème de persécution.
- *La mélancolie stuporeuse* : épisode dépressif majeur avec caractéristiques catatoniques. Le tableau est dominé par une inhibition motrice et un mutisme interrompus uniquement par des réactions motrices paradoxales.

## B. ÉPISODE MANIAQUE

La symptomatologie de l'épisode maniaque est généralement décrite comme l'inverse de celle de l'épisode dépressif et se définit par une humeur euphorique et/ou irritable, associée à une hyperactivité physique et psychique [6,9].

*La présentation* est caractéristique. La mimique est enjouée, expressive et adaptée à l'ambiance et au contenu du discours. La tenue vestimentaire est le plus souvent colorée et extravagante [2].

*L'humeur* est généralement considérée comme euphorique et expansive, renvoyant à une image un peu caricaturale du patient maniaque heureux, prompt aux plaisanteries, enthousiaste et empreint d'un optimisme à toute épreuve. Il semblerait cependant que ce qui caractérise le mieux l'humeur du maniaque soit une hyperréactivité émotionnelle. Malgré une tonalité de base relativement uniforme, la coloration des affects peut être très fluctuante. Cette labilité émotionnelle conduit très souvent les patients à osciller entre l'euphorie, l'irritabilité, la tristesse, voire l'angoisse [2,6,9]. Selon la prédominance de ces composantes, la manie peut se présenter comme « *pure ou euphorique* », « *mixte ou dépressive* », « *irritable ou dysphorique* », « *délirante ou psychotique* ». Il ne s'agit pas de vraies catégories indépendantes mais des phénotypes cliniques nécessitant chacun un plan thérapeutique approprié [15].

*Les facultés cognitives* font l'objet d'une accélération des processus idéiques donnant l'impression au sujet que ses idées défilent (tachypsychie). Le discours se traduit par une logorrhée intarissable avec fuite des idées, émaillé de jeux de mots souvent construits sur des associations par assonance. La cohérence du discours est parfois altérée par la multitude de coq-à-l'âne. L'accélération idéique confère au sujet une impression de supériorité intellectuelle qui augmente son estime de soi. De manière générale, le sujet a un plus grand besoin de communiquer et peut faire preuve d'une familiarité parfois grossière [2,6,9].

*La composante motrice et motivationnelle* est la plupart du temps mue par la même agitation fébrile. Le patient est sans cesse en activité, mais malheureusement cette hyperactivité est le plus souvent stérile. Les débordements instinctuels sont fréquents à type d'alcoolisations massives, de désinhibition sexuelle ou de transgression des interdits sociaux [2,6,9].

Parmi *les perturbations somatiques*, les troubles du sommeil à type d'insomnie sont les plus fréquents. La réduction du besoin de sommeil peut être majeure, le sujet ne dormant que 2 à 3 heures par nuit sans signes de fatigue. À l'inverse, ces troubles peuvent favoriser la survenue d'un accès maniaque. Il existe également un amaigrissement fréquent [6,9].

Des idées délirantes et des hallucinations peuvent se surajouter aux symptômes précédemment décrits (voir Annexe 2). Le plus souvent leur contenu est congruent à l'humeur avec une nette propension à la mégalomanie, enrichie souvent d'éléments mystiques ainsi que d'idées délirantes de référence (impression que la télévision ou les journaux contiennent des messages personnels). Les thèmes délirants de persécution peuvent être soit congruents à l'humeur (relation directe avec les idées de grandeur), soit non congruents au même titre que les idées de pensées imposées ou de diffusion de la pensée (très rares). La présence de ces éléments conduit au diagnostic d'épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques congruentes ou non à l'humeur et correspond à la manie délirante de la nosographie classique [6,9].

### C. ÉPISODE MIXTE

Les états mixtes définis par le DSM-IV nécessitent de répondre à la fois aux critères d'épisode dépressif (mis à part le critère de durée de 2 semaines) et d'accès maniaque. Il s'agit généralement d'un état d'agitation avec une augmentation de la réactivité émotionnelle mais avec une prépondérance d'affects tristes, irritables ou anxieux [6,9]. 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 et le recours à

des mesures thérapeutiques spécifiques. Les états mixtes et états dysphoriques sont observés dans 20% des troubles bipolaires de type I. Plus récemment ce concept a été élargi en intégrant dans cette catégorie de troubles les dépressions mixtes. Elles se définissent par l'existence d'un épisode dépressif majeur avec deux des trois manifestations suivantes : agitation motrice, agitation psychique ou tension interne excessive, pensées rapides [2].

#### D. ÉPISODE HYPOMANIAQUE

L'hypomanie représente un spectre de formes cliniques selon qu'elle est :

- classique et spontanée (critères DSM-IV),
- associée aux antidépresseurs (ou induite),
- faisant partie d'une instabilité émotionnelle persistante (cyclothymie)
- ou s'exprimant de manière pure et permanente (hyperthymie) [15].

L'hypomanie présente les mêmes symptômes que la manie, mais ils sont moins nombreux, moins intenses, moins invalidants, d'une durée plus courte, et non associés à des éléments psychotiques. La majorité des épisodes d'hypomanie doivent être spontanés pour poser le diagnostic de trouble bipolaire II. Ce dernier est fondé essentiellement sur le repérage de l'hypomanie, qui passe très souvent inaperçue lors de l'interrogatoire du patient. Elle peut précéder ou succéder à un épisode dépressif, l'euphorie peut alors être confondue avec le bien-être secondaire à la disparition des éléments dépressifs. La multiplication des projets, la surestimation de son image, la sociabilité inhabituelle, avec un contact facile, l'augmentation de l'activité, la distractibilité, la réduction du temps de sommeil, l'absence de fatigabilité, la surconsommation d'alcool et de tabac, constituent des éléments d'orientation diagnostique. L'interrogatoire de l'entourage prend toute son importance. Il permet de révéler une cassure par rapport à l'état antérieur, des comportements et propos inhabituels, des changements de l'humeur [2,6,9,15].

### E. TROUBLE CYCLOTHYMIQUE [2,6,15]

Il se situe aux confins des troubles bipolaires et se définit par une succession, sur au moins 2 ans, de périodes d'hypomanie et de dépressions légères. Il s'agit d'états subsyndromiques qui ne répondent pas aux critères d'un épisode caractérisé. Les cyclothymiques débutent leur trouble avant l'âge de 21 ans, l'intensité et la récurrence dépressives sont plus importantes et le risque suicidaire plus élevé. Les épisodes hypomaniaques sont aussi plus intenses. Le plus souvent, le patient ne reconnaît pas le caractère pathologique de ces états. Les errances diagnostiques sont fréquentes et le délai pour un diagnostic correct est assez long. Le caractère invalidant de ce trouble est néanmoins reconnu en raison de sa chronicité, en particulier sur les plans familial et socioprofessionnel. Les sujets, du fait des variations fréquentes et rapides de l'humeur, sont plus sensibles aux situations de stress et présentent des difficultés d'adaptation. La présence de traits cyclothymiques est capable de déstabiliser et d'aggraver l'expression clinique de la bipolarité atténuée. Ce trouble peut évoluer ultérieurement vers un trouble bipolaire de type I ou II.

### V. **COMORBIDITÉS**

Elles sont fréquentes au cours du trouble bipolaire et sont essentiellement psychiatriques. Il est estimé que 65% des bipolaires ont au moins un trouble comorbide de l'axe I (du DSM-IV) au cours de leur vie, l'alcoolisme et la toxicomanie étant les plus fréquents [16], suivis des troubles anxieux (trouble panique et trouble obsessionnel compulsif) [8]. Les comorbidités contribuent à masquer la reconnaissance précoce de la bipolarité, interférer avec la réponse aux traitements ou compliquer son évolution [9,17].

## A. COMORBIDITÉ ADDICTIVE

L'étude ECA a montré que le trouble bipolaire est associé au plus haut risque d'abus et de dépendance à l'alcool (46%) et aux drogues (41%) parmi tous les troubles de l'axe I [16,18].

Cette comorbidité au sein du trouble bipolaire contribue à changer l'expression clinique de la manie, et à rendre le diagnostic du trouble bipolaire moins aisé car les effets de l'abus de substance peuvent mimer la dépression et la manie. Le diagnostic de trouble bipolaire ne peut être établi que pendant les périodes d'abstinence, ou si les symptômes ont précédé le début de l'addiction [8,18].

L'abus de substance diminue également la qualité de vie des sujets bipolaires, et il a un impact majeur sur la mortalité et la morbidité. En effet, il favorise une non-observance du traitement et entraîne une limitation de l'effet anti-maniaque des sels de lithium [8,16,18].

## B. COMORBIDITÉ ANXIEUSE

La fréquence du trouble panique est deux fois plus importante dans le trouble bipolaire par rapport au trouble unipolaire et 26 fois plus par rapport à la population générale. La prévalence du TOC est deux fois plus élevée dans le trouble bipolaire (21 %) que dans le trouble unipolaire (12 %) et 8 fois plus par rapport à la population générale dans l'enquête américaine ECA [8,16]. Cette comorbidité diminue la réponse au traitement anti-maniaque [8]. De plus, les symptômes anxieux peuvent être rapportés au premier plan et ainsi entraver la reconnaissance d'un trouble bipolaire [19].

## C. AUTRES COMORBIDITÉS PSYCHIATRIQUES

- Troubles de la personnalité, notamment la personnalité antisociale et la personnalité borderline [14,18]
- Trouble hyperactivité avec déficit de l'attention pendant l'enfance et l'adolescence des bipolaires, comparés aux dépressifs majeurs [18].
- Troubles des conduites alimentaires, troubles du contrôle des impulsions, etc.... [16]

## D. COMORBIDITÉS SOMATIQUES

Les maladies somatiques sont aussi fréquemment comorbides à la maladie bipolaire. Les affections les plus souvent citées dans la littérature sont le diabète (voir Chapitre « Analyse et Discussion »), l'obésité, les maladies cardio-vasculaires, la migraine et les endocrinopathies telles que les maladies thyroïdiennes [16].

## VI. FORMES ÉVOLUTIVES DU TROUBLE BIPOLAIRE

Les épisodes semblent survenir au rythme de 0,6 par an en moyenne [9].

1. La séquence évolutive *manie-dépression-intervalle libre (MDI)* correspond à la forme la plus typique du trouble bipolaire et répond mieux au lithium. Les épisodes maniaques sont en règle générale sévères et le virage vers la dépression est progressif. En revanche, la *séquence DMI* présente un taux de résistance plus élevée. La dépression inaugure le cycle et en constitue la phase la plus sévère et prolongée. Le virage vers la manie est le plus souvent rapide [2].
2. *Les formes circulaires ou rémittentes* sont des *formes évolutives sans intervalle libre*. Ces formes répondent moins bien au traitement thymorégulateur et 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 manie au printemps et en été [2].
3. *Les cycles rapides* sont définis par la présence d'au moins 4 épisodes thymiques au cours des 12 derniers mois. Chacun de ces épisodes peut être un épisode dépressif, maniaque, hypomaniaque ou mixte. Il doit exister une période de rémission entre les épisodes d'au moins 2 mois ou bien les fluctuations thymiques doivent correspondre à un virage de l'humeur vers un épisode de polarité opposée. L'individualisation de ce sous-groupe se justifie par une moins bonne réponse au lithium et une prédominance féminine. Ces cycles rapides peuvent survenir puis disparaître à tout moment au cours de l'évolution d'un trouble bipolaire [2,6], mais les facteurs extérieurs pourraient jouer un rôle prépondérant dans leur déclenchement. Il est donc très important de

maîtriser ces facteurs : prise d'antidépresseur sans stabilisateur, stress important, consommation de drogues, d'alcool, de caféine... [2,20]

4. *Les formes à évolution indéterminée* ne correspondent à aucune périodicité établie. Un épisode d'excitation peut être suivi d'une période d'intervalle libre puis d'un épisode de polarité similaire ou opposée. Cette forme répond correctement aux traitements thymorégulateurs classiques.
5. *Des formes à évolution saisonnière* sont décrites, les épisodes dépressifs majeurs présentent une récurrence (automne-hiver) et une rémission (printemps) à une période particulière de l'année [2,6]. Mais une périodicité régulière est souvent difficile à établir, d'autant qu'elle peut être modifiée par les traitements thymorégulateurs [2].

## VII. COMPLICATIONS

### A. MORTALITÉ LIÉE AU TROUBLE BIPOLAIRE

Le risque suicidaire dans le trouble bipolaire est le plus élevé parmi les troubles psychiatriques et les maladies somatiques, le taux de tentatives et d'idées suicidaires variant de 35 à 50% selon les études. La méta-analyse de Goodwin et Jamison révèle que 18,9% des bipolaires non traités décèdent de suicide [16,21]. Le suicide est plus fréquent en cas d'antécédents personnels et familiaux de tentatives de suicide, de comorbidité notamment addictive, de tendance à l'impulsivité et de symptômes psychotiques, typiquement chez un homme jeune pendant les premières années de la maladie [9,22]. Il survient préférentiellement en cas de trouble bipolaire de type II ou mixte et d'absence de traitement thymorégulateur. En outre, 80% des suicides et tentatives de suicide adviennent en phase dépressive [9,23].

La mortalité non suicidaire est également élevée chez les patients bipolaires. Les causes en sont multifactorielles, comprenant : les comorbidités somatiques, principalement cardiovasculaire, les accidents (auxquels les bipolaires en phase maniaque sont plus exposés), les affections iatrogènes... [11,23]

## B. CONSÉQUENCES PSYCHOSOCIALES [8,11,16,24,25]

La maladie bipolaire représente la sixième cause de handicap chez les personnes âgées de 15 à 44 ans d'après l'OMS, et ses répercussions sociales sont lourdes, à l'origine d'une altération de la qualité de vie chez deux tiers des patients [24].

1. ***Retentissement familial*** : principalement représenté par les difficultés conjugales, la fréquence des divorces (×3), des séparations et des célibats. Seul un quart des bipolaires vivent en couple, alors que 75% d'entre eux sont isolés ou divorcés.
2. ***Répercussions professionnelles*** : Seuls 40% des patients reprennent une activité professionnelle, les 60% restants étant confrontés à des pertes d'emploi [16,24]. La désinsertion professionnelle est d'autant plus préjudiciable que les bipolaires traités et équilibrés ont de bonnes capacités d'intégration socioprofessionnelle et familiale [11].
3. ***Conséquences médico-légales*** : D'une façon générale, le taux de criminalité et d'antécédents judiciaires des bipolaires est supérieur à celui des témoins [24].
4. ***Coût médico-économique*** : élevé, de par les coûts directs (traitements, consultations, hospitalisations) et indirects (absentéisme, perte d'emploi, addictions) [8,24].
5. ***Autres risques*** : l'imprudence et la désinhibition des épisodes maniaques peuvent avoir de graves conséquences : endettement, ruine, accident, blessure grave, MST... [25]

## C. FACTEURS AGGRAVANTS

### 1. Facteurs de gravité liés au patient ou à la maladie

- a. ***L'âge précoce du début***, qui est responsable d'une désinsertion sociale et scolaire [8].
- b. ***La gravité des épisodes, la fréquence des récurrences, les cycles rapides*** [11,24].
- c. ***Les symptômes psychotiques***, surtout s'ils sont non congruents à l'humeur [18].
- d. ***La comorbidité*** : principalement addictive, l'abus de substance étant un facteur aggravant majeur de la maladie [8,11,16]. Le trouble de la personnalité est également une comorbidité qui aggrave le pronostic du trouble bipolaire [24].
- e. ***Les facteurs précipitants*** : réduction du sommeil, désorganisation du rythme de vie, stress lié au travail, et certains événements de vie (séparation, deuil ou grossesse) [1].

## 2. Facteurs de gravité liés à la prise en charge

- a. ***Le retard au diagnostic et au traitement*** est particulièrement préjudiciable [8,11].
- b. ***L'utilisation itérative d'antidépresseurs***, surtout tricycliques, favorise l'induction de virages maniaques et de cycles rapides, et réduit l'efficacité des thymorégulateurs [16,19,26].
- c. ***La mauvaise observance thérapeutique***, en particulier celle du lithium, peut causer des récurrences et augmenter le risque d'hospitalisation et de suicide [18].
- d. ***L'intolérance et la résistance au lithium*** peuvent être une cause d'arrêt des traitements, et concernent un tiers des bipolaires [8,11].

## VIII. DIAGNOSTIC

### A. DIAGNOSTIC POSITIF

#### 1. Les variables pertinentes pour un diagnostic précis

Pour aboutir à un diagnostic précis du trouble bipolaire, le clinicien doit tenir compte de certaines variables cliniques et évolutives, dont les plus pertinentes [27,28,29] :

- *La polarité de l'épisode* : dépressive vs maniaque.
- *L'intensité de l'épisode* : dépression majeure vs mineure ; Manie vs hypomanie.
- *La mixité de l'épisode* : présence de symptômes de polarité opposée à l'épisode actuel, comme une dépression avec des signes hypomaniaques ou un épisode maniaque avec des signes dépressifs.
- *La cyclicité* ou le nombre d'épisodes par an (cycles rapides ou pas)
- *La nature du tempérament de base* (cyclothymique, dépressif, hyperthymique et irritable)

Le recueil de ces variables permet de :

- *Affiner la nature de chaque épisode thymique majeur* : faire la différence entre les manies « pures » et « mixtes ou dépressives », et entre une dépression majeure « pure » et un épisode dépressif mixte. En effet, le choix du traitement diffère radicalement selon la nature de l'épisode.
- *Préciser le diagnostic final du trouble* : distinguer une « dépression récurrente de type unipolaire stricte » d'une « dépression récurrente associée à des épisodes d'hypomanie ou des traits cyclothymiques » car la prise en charge thérapeutique varie selon le diagnostic posé.

## 2. La démarche clinique efficace

Certaines règles sont à respecter pour un diagnostic correct [27,30]:

- Se rappeler que la manie et l'hypomanie sont souvent vécues par le sujet comme « *avantageuses* » ; donc, rareté des plaintes spontanées et besoin d'un dépistage actif ;
- Avoir recours à *plusieurs entretiens* pour cerner les différentes facettes cliniques et surtout éviter les multiples pièges diagnostiques ;
- Se rappeler qu'en phase dépressive, le patient bipolaire a du mal à évoquer les phases hypomaniaques antérieures (qui sont à dépister lors de l'atténuation des signes dépressifs) ;
- Avoir recours *aux autoquestionnaires* spécialement conçus et adaptés pour le dépistage de l'hypomanie et la cyclothymie [29,31];
- Ne pas négliger l'importance *des renseignements que l'entourage peut livrer*, notamment au sujet des épisodes hypomaniaques ;
- Obtenir toujours *l'histoire familiale* de bipolarité, d'abus de substances et de suicide.

### 3. Bilans paracliniques et surveillance [20]

Des bilans sont parfois nécessaires pour rechercher une cause organique susceptible de mimer la manie ou d'interférer avec les traitements :

- T4 et TSH (dysthyroïdie),
- EEG (épilepsie),
- IRM (pathologie tumorale ou inflammatoire du système nerveux central),
- bilan hépatique ou sanguin.

Un bilan de dépistage des toxiques, tels que cannabis et cocaïne, est parfois utile en cas de trouble bipolaire difficile à stabiliser ou de suspicion d'une manie induite par des toxiques.

Chaque thymorégulateur, que ce soit le lithium, les dérivés valproïques ou la carbamazépine, impose un protocole précis et codifié à respecter à l'instauration du traitement et lors du suivi avec un monitoring des taux plasmatiques des thymorégulateurs (voir Annexe 5). Une vigilance particulière quant aux interactions médicamenteuses, en particulier de la carbamazépine, doit être maintenue en permanence (voir Annexe 6).

### B. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Une étude récente de la NMDA révèle que 69% des bipolaires ont eu un diagnostic initial incorrect, et en moyenne 4 médecins ont été vus avant que la maladie ne soit reconnue. Les troubles les plus souvent évoqués aux dépens du trouble bipolaire sont :

- la dépression unipolaire,
- les troubles anxieux,
- les troubles schizophréniques (dont le trouble schizoaffectif)
- les personnalités pathologiques (borderline et antisociale),
- l'addiction ou l'abus d'alcool ou de drogues [1,23].

## 1. Dépressions unipolaire et bipolaire

La dépression est le piège diagnostique le plus courant dans la bipolarité [17], conduisant à l'initiation d'un traitement antidépresseur, ce qui peut aggraver l'évolution. Les dépressions bipolaire et unipolaire peuvent être confondues pour plusieurs raisons [7,36]:

- le trouble peut débuter par des épisodes dépressifs,
- le patient peut ne pas évoquer l'hypomanie, qu'il ne perçoit pas comme pathologique,
- l'hypomanie peut être difficile à diagnostiquer et à différencier de la thymie de base.

L'étude multicentrique française EPIDEP, réalisée sur des patients présentant un épisode dépressif majeur, illustre la difficulté à diagnostiquer le trouble bipolaire II, dont le taux était de 21,7% à l'évaluation initiale puis de 39,8% après la recherche systématique de l'hypomanie [37]. Le clinicien doit être alerté et orienté vers le trouble bipolaire quand la dépression est [27,17]:

- Précoce (début avant l'âge de 20 ans) ou débutant en post-partum ;
- Récurrente (ou avec des cycles rapides) ;
- Mixte ;
- Faite de symptômes atypiques (humeur réactive, hyperphagie et hypersomnie) ;
- Stuporeuse ;
- Irritable et labile (situation où l'on a tendance à évoquer la piste *borderline*) ;
- Réfractaire (échec avec trois antidépresseurs ou plus) ;
- Accompagnée de troubles psychotiques.

## 2. Autres masques trompeurs de la bipolarité [27]

**a. Le diagnostic de trouble anxieux** est suspecté quand les épisodes de manie sont atténués, brefs ou mixtes. Un trouble bipolaire II peut avoir l'aspect clinique d'un trouble panique, d'un trouble anxieux généralisé, d'un TOC, d'une phobie sociale...

**b. Les troubles schizophréniques (dont les schizoaffectifs)** sont fréquemment évoqués chez l'adulte quand les épisodes de manie sont de nature psychotique, avec abus de

substances, ou survenant chez les sujets jeunes de sexe masculin, ou sur une personnalité schizoïde ou paranoïaque.

- c. *Les personnalités pathologiques* peuvent être distinguées du trouble bipolaire II, par leur clinique plus marquée par la colère, l'impulsivité et l'agressivité que par la tristesse, il existe une réactivité aux événements et une labilité extrême de l'humeur.
- d. *Un tableau d'ivresse ou de prise de toxique* peut mimer un épisode maniaque. Le contexte clinique et les antécédents aident au diagnostic.

Au total, le domaine de la bipolarité est assez large et le clinicien doit systématiquement s'attendre à faire face à une bipolarité devant l'ensemble des troubles psychiatriques les plus connus et caractérisés.

## IX. ÉTIOPATHOGÉNIE

Le trouble bipolaire est une maladie à déterminisme complexe et à étiologie multifactorielle.

### A. FACTEURS GÉNÉTIQUES

L'existence d'une vulnérabilité génétique vis-à-vis du trouble bipolaire est établie depuis longtemps. Elle repose sur l'observation d'une augmentation du risque de présenter la maladie chez les apparentés de premier degré (10%) en comparaison à sa fréquence dans la population générale (1%).

Les études de jumeaux donnent également des arguments en faveur d'un déterminisme génétique : les jumeaux monozygotes sont atteints dans 65% des cas, contre seulement 20% chez les jumeaux dizygotes.

Cependant, jusqu'à ce jour aucun gène majeur n'a été trouvé, il est semble que ce trouble soit polygénique et hétérogène dans son expression clinique comme dans son déterminisme génétique [6]. Les revues de la littérature s'accordent maintenant pour conclure que des locus de susceptibilité sont vraisemblablement localisés sur les chromosomes 4p, 12q, 18q, 21q et Xq [38].

## B. FACTEURS BIOCHIMIQUES

### 1. Perturbations des neurotransmetteurs [1,9,18,39,40]

- a. Système sérotoninergique :* Une baisse des taux de 5-HIAA (métabolite de la sérotonine) a été notée en post-mortem dans le tissu cérébral chez le patient déprimé ou suicidé. Elle a aussi été observée dans le LCR des patients présentant une impulsivité, une agressivité et des conduites suicidaires. Chez les bipolaires, les états maniaques et dépressifs sembleraient être en rapport avec des taux de 5-HIAA bas.
- b. Système noradrénergique :* Les taux de noradrénaline et de MHPG (catabolite de la noradrénaline) seraient diminués chez les bipolaires déprimés comparés aux unipolaires. Ces taux seraient en revanche augmentés dans les états maniaques.
- c. Système cholinergique :* La dépression serait liée à une hypercholinergie et une hyponoradrénergie, tandis que la manie serait associée à une hypocholinergie et une hypernoradrénergie.
- d. Système dopaminergique :* Une réduction de l'activité dopaminergique est suggérée dans la dépression. Malgré le peu d'études chez les bipolaires, certaines données suggèrent une activité dopaminergique accrue.
- e. Système GABAergique :* Pour certains, la baisse du GABA plasmatique serait un marqueur trait du trouble bipolaire, aussi bien lors de la dépression que de la manie. De plus, les agonistes GABA possèdent à la fois des propriétés antidépressives et antimaniaques.
- f. Système glutamatergique :* La participation de ce système dans l'étiologie du trouble bipolaire a été confirmée par l'action des thymorégulateurs sur la transmission glutamatergique. Des concentrations élevées de glutamate ont été révélées dans certaines zones cérébrales.

## 2. Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (axe HPA) [9]

De nombreuses études ont documenté l'hyperactivité hypothalamique (CRH), pituitaire (ACTH) et adrénargique (cortisol) chez les patients non traités, lors des dépressions bipolaires, des états mixtes, et moins régulièrement en cas d'épisode maniaque. Chez des patients présentant une dépression sévère, l'efficacité des antidépresseurs est associée à une normalisation des taux de CRH, ACTH et cortisol.

Le test combiné dexaméthasone/CRH permet de tester l'activité de l'axe HPA. Il a été démontré qu'après DEX/CRH la libération d'ACTH et de cortisol est élevée à la fois chez des patients maniaques et dépressifs, comparés à des témoins normaux. Chez les patients en rémission d'un épisode maniaque, une diminution significative de la libération hormonale après DEX/CRH a été mise en évidence.

## 3. Rôle des réseaux de signalisation dans la modulation de la neuroplasticité à long terme

Ces réseaux sont impliqués dans la régulation de différentes fonctions végétatives (humeur, appétit, degré d'éveil) et probablement dans l'étiopathogénie des troubles bipolaires [9].

- a. ***Le réseau de signalisation Gs/AMPC*** : Plusieurs équipes ont indépendamment rapporté une augmentation des sous-unités  $\alpha$  de la protéine G dans les troubles bipolaires [9,39]. Les thymorégulateurs ont une action régulatrice sur cette voie de signalisation [40].
- b. ***Les voies de signalisation de la protéine kinase C*** : Des taux élevés de phosphatidylinositol, de protéine kinase C et de myo-inositol ont été observés chez les bipolaires, et le lithium semble les réduire pendant les états maniaques [40].
- c. ***Glycogène synthétase kinase-3*** : Le lithium et le valproate régulent son activité, ce qui suggère son importance dans le trouble bipolaire [39].

- d. Facteurs neurotrophiques et protéines anti-apoptotiques : BDNF, bcl-2 :** Le lithium augmente la survie cellulaire, en favorisant une augmentation de l'expression de bcl-2 et BDNF, qui sont des protéines impliquées dans la neuroprotection [40].
- e. Régulation calcique :** Des anomalies de cascades de  $Ca^{2+}$  ont été mises en évidence chez les bipolaires et sont actuellement l'une des anomalies biochimiques les plus reproductibles dans le trouble bipolaire. Des élévations des taux de  $Ca^{2+}$  intracellulaire ont été constamment retrouvées dans les plaquettes ou les lymphocytes des bipolaires [9].
- f. Fonctions mitochondriales :** Un dysfonctionnement mitochondrial pourrait jouer un rôle important. L'expression de 43 gènes, dont 42% codent pour des protéines des mitochondries, est diminuée chez les bipolaires comparés aux schizophrènes [9].

### C. FACTEURS NEURO-ANATOMIQUES

Les études d'imagerie fonctionnelle montrent une diminution de perfusion de certaines régions du cerveau telles que le cortex préfrontal, le système limbique et certaines régions paralimbiques au cours de la dépression bipolaire [18,41]. Des hyper-intensités de matière blanche ont été observées à l'IRM, et semblent liées à la sévérité et à l'ancienneté du trouble. Leur signification clinique est méconnue, toutefois d'autres maladies mentales présentent des modifications similaires [18,42]. De nombreuses études ont rapporté des modifications de volume spécifiques de certaines régions cérébrales [42]:

- 1. Cortex préfrontal :** Des anomalies structurales et fonctionnelles ont pu être observées au niveau des circuits frontolimbiques qui sont impliqués dans la modulation des comportements sociaux et des émotions [18,42].
- 2. Cortex cingulaire :** Des diminutions de volume ont été rapportées au niveau de :
  - la portion subgéniale, en particulier quand le trouble bipolaire a un caractère familial ;
  - du cortex cingulaire antérieur gauche chez des patients non traités.
- 3. Lobe temporal :** Des augmentations du volume temporal ont été retrouvées à gauche.

4. ***Ganglions de la base*** : Une augmentation bilatérale de volume a été observée au niveau du striatum, notamment à l'adolescence et lors du premier épisode maniaque.
5. ***Thalamus*** : Son volume est soit inchangé, soit augmenté de façon bilatérale. Une augmentation de densité de la substance grise a été rapportée, surtout chez les femmes.
6. ***Cervelet*** : Une réduction de volume du vermis a été rapportée. Elle s'associe à une diminution de volume des hémisphères cérébelleux en cas de forme familiale du trouble bipolaire.

#### D. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX [2]

Le rôle de ces facteurs dans le déclenchement de la maladie et des accès a longtemps été minimisé, ce trouble étant considéré comme endogène. Les facteurs environnementaux fragilisants et précipitants sont de mieux en mieux identifiés. Il peut s'agir de :

1. ***Événements traumatiques précoces***, la qualité du développement psychoaffectif jouant un rôle non négligeable dans le trouble bipolaire :
  - deuil d'un parent,
  - carence affective
  - ou agressions sexuelles dans l'enfance
2. ***Événements pénibles de la vie*** : difficultés conjugales, problème professionnel ou financier
3. ***Stress répétés*** : surmenage professionnel, non-respect des rythmes biologiques propres.
4. ***Niveau d'expression émotionnelle élevé dans les familles*** : emportements ou cris pour des événements mineurs.

Cette influence des événements de vie tendrait à décroître en fonction du nombre des récurrences. Les épisodes provoqueraient une sensibilisation (ou kindling), c'est-à-dire une vulnérabilité biologique croissante vis-à-vis des événements déclenchants ou précipitants.

## X. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

La prise en charge du trouble bipolaire a pour but de traiter les accès aigus, prévenir ou atténuer les récurrences, réduire le taux de suicide, améliorer la qualité de vie des sujets atteints [6]. Elle se base sur le traitement médicamenteux, et repose sur la prise en charge des phases aiguës (traitement curatif) et sur la prévention des rechutes (traitement préventif).

### A. MOYENS THÉRAPEUTIQUES

#### 1. L'hospitalisation [6]

- **L'accès dépressif** : Une hospitalisation est nécessaire lors de la présence d'éléments psychotiques et/ou d'un risque suicidaire. Si le patient refuse, il faut recourir à une mesure d'hospitalisation à la demande d'un tiers. Des mesures de surveillance étroites et continues seront prises afin de prévenir tout passage à l'acte suicidaire.
- **L'accès maniaque** justifie la plupart du temps une hospitalisation qui pourra, comme pour l'épisode dépressif, s'effectuer de façon contrainte. Des mesures de protection peuvent être nécessaires, notamment la sauvegarde de justice si l'on suspecte des dépenses inconsidérées ou tout acte contraire aux intérêts personnels du patient.

#### 2. Les thymorégulateurs (voir Annexes 4, 5 et 6)

**a. Le lithium** est efficace dans la prophylaxie du trouble bipolaire classique, dans les phases de manie pure aiguë et quand la séquence du trouble bipolaire commence avec un épisode de manie ou d'hypomanie. Il potentialise également l'action des antidépresseurs dans les dépressions résistantes [20,32], et son effet sur le risque suicidaire est actuellement confirmé [8].

En cas d'épisodes mixtes, d'antécédents de cycles rapides, de comorbidité avec un abus de substances, l'expérience clinique suggère une efficacité moindre du lithium [8,32].

Son utilisation est limitée par ses effets indésirables, ses contre-indications, la nécessité d'une bonne observance thérapeutique et d'une surveillance biologique régulière. Son délai d'action nécessite souvent une association thérapeutique en phase aiguë [20,32].

**b. Les anticonvulsivants** sont indiqués préférentiellement en cas d'inefficacité, de contre-indication ou de résistance au lithium [8,20,32].

- *Le valproate* trouve son intérêt dans le traitement de la manie psychotique, des états mixtes, des cycles rapides et en cas de comorbidité. *Le divalproate* pourrait être plus efficace que le lithium pour traiter les troubles bipolaires qui ont débuté par une phase dépressive. Son efficacité n'est pas influencée par le nombre d'épisodes antérieurs, sa marge de toxicité est élargie et une adaptation rapide des doses est possible.
- *La carbamazépine* est une alternative au lithium dans le traitement curatif des états maniaques et dans la prévention des rechutes. Elle aurait une efficacité optimale dans les cas de manie psychotique, de trouble mixte, et de cycles rapides. Elle possède comme inconvénient la propriété d'induction enzymatique.
- D'autres molécules sont en cours d'évaluation pour le traitement du trouble bipolaire : *la lamotrigine, la gabapentine et le topiramate*. La lamotrigine semble la plus prometteuse, en particulier dans les accès dépressifs, bien que ses effets indésirables cutanés nécessitent des précautions d'emploi. Le topiramate serait efficace en tant qu'adjuvant dans le traitement de la manie aiguë et des cycles rapides. L'intérêt qu'il suscite vient de son effet anorexique qui peut être utile étant donné la propension au gain pondéral de plusieurs autres psychotropes.

### 3. Les neuroleptiques (voir Annexe 4)

**a. Les neuroleptiques conventionnels** [20] : tels que l'halopéridol, la chlorpromazine et la lévomépromazine. Ils sont utilisés couramment à but sédatif dans les états d'agitation aiguë. Les neuroleptiques conventionnels ont un effet anti-maniaque plus rapide que celui du lithium, et sont utiles dans les formes délirantes. Cependant, ils ont une efficacité limitée en prophylaxie, et peuvent même induire des virages dépressifs et majorer le

risque suicidaire. Leur utilisation est limitée par de nombreux effets indésirables, à l'origine d'une mauvaise observance : syndromes extrapyramidaux, dyskinésies tardives, effets anticholinergiques, prise de poids...

**b. Les antipsychotiques atypiques** : tels que l'olanzapine, la clozapine et la rispéridone. Lorsqu'un antipsychotique est nécessaire, les experts préconisent désormais un neuroleptique atypique, pour limiter les effets neurologiques et agir mieux sur les symptômes dépressifs. Les antipsychotiques atypiques sont indiqués en cas d'intolérance ou de résistance au régulateur de l'humeur, en combinaison avec un régulateur de l'humeur en cas de réponse partielle à celui-ci ou en traitement de maintien, seulement en cas d'échec de leur arrêt progressif [20].

*L'olanzapine* est efficace dans le traitement de la manie pure, des états mixtes et des cycles rapides, même en monothérapie. Des études en cours évaluent son efficacité à titre de régulateur de l'humeur, ainsi que dans certaines formes de dépressions. Les effets secondaires à craindre sont un diabète, une prise de poids substantielle et une dyslipidémie. Les antécédents personnels et familiaux d'obésité, de diabète et de maladies cardiovasculaires doivent être pris en considération avant d'entreprendre un traitement à l'olanzapine [20,32,41].

*La clozapine* est très efficace pour le traitement de la manie, mais on la réserve pour les cas réfractaires vu la complexité de son utilisation (risque d'agranulocytose) [32].

#### 4. Les antidépresseurs [41] (voir Annexe 4)

Ils sont utilisés depuis de nombreuses années pour traiter les phases dépressives des troubles bipolaires, et toutes les familles d'antidépresseurs sont efficaces. Cependant, lorsque les antidépresseurs, notamment tricycliques, ne sont pas associés à un thymorégulateur, ils augmentent le risque de virage maniaque et d'accélération des cycles. Mais ce risque semble réduit avec les ISRS. Ainsi, un thymorégulateur est requis soit seul, soit en association avec un antidépresseur pour traiter les phases dépressives.

### 5. Les anxiolytiques et hypnotiques [32] (voir Annexe 4)

Ils sont parfois ajoutés pendant les phases aiguës et au traitement d'entretien, bien que ne faisant pas partie des consensus. Les benzodiazépines sont utiles pour calmer l'insomnie et pour prévenir les troubles de comportement. Leur emploi doit être de courte durée pour éviter la dépendance et on doit s'assurer qu'elles n'entraînent pas une trop grande désinhibition. Le clonazépam et le lorazépam auraient démontré une certaine efficacité pour traiter la manie, particulièrement en cas d'agitation importante.

### 6. La sismothérapie [20,41]

Elle est efficace dans les épisodes aigus maniaques et dépressifs, notamment les formes sévères mixtes ou délirantes réfractaires. Les électrochocs devraient être réservés pour les cas réfractaires étant donné la nature ponctuelle de leur action. Ils peuvent être utiles dans les contextes où il y a peu d'options thérapeutiques (grossesse, personnes âgées, comorbidités importantes, etc.).

### 7. Psychothérapies

Si le traitement médicamenteux est essentiel, il est indispensable de lui associer une stratégie psychothérapeutique [6,20,41]. Le recours aux psychothérapies est souvent utile pour des raisons comme la mauvaise observance des thymorégulateurs, le refus de la bipolarité comme une vraie maladie, la présence de troubles de la personnalité, la persistance des rechutes malgré une bonne observance, les conflits avec l'entourage proche... [20,41] L'aide psychologique doit être adaptée au patient et à son entourage immédiat [6]. Il existe différentes méthodes spécifiques :

**a. *Les approches psycho-éducatives*** : se basent sur l'information et l'éducation et s'adressent aux patients bipolaires et à leur famille. Elles renseignent sur la pathologie et les traitements qui s'y rapportent. L'accent est mis sur la reconnaissance des signes précurseurs des rechutes et la connaissance des meilleures stratégies afin d'éviter la

majoration des symptômes. Il devient alors possible de contrôler la plupart des fluctuations thymiques en ambulatoire et d'éviter les hospitalisations [6,20,23,25,41].

**b. Les thérapies cognitivo-comportementales :** permettent de modifier des modèles de pensées inappropriés ou des comportements, et aident à identifier les facteurs déclenchants en sachant comment les minimiser ou les éviter [18,20,23,25,41].

**c. Les thérapies familiales :** permettent de réduire l'hyper-expressivité des émotions souvent rencontrée au sein des familles bipolaires [18,20,41].

**d. Les thérapies des rythmes sociaux assorties d'une approche interpersonnelle (TIP) :** la régularisation des rythmes de vie quotidiens et le respect de certaines règles hygiéno-diététiques (régularité du temps de sommeil, évitement de périodes de surmenage, contrôle de la prise d'alcool et de psychostimulants) protègent des récurrences. Les TIP s'attachent à améliorer les relations interpersonnelles [6,20,23,25,41].

De multiples études montrent clairement l'intérêt de ces thérapies comme complément au traitement médicamenteux. Elles sont capables de diminuer la fréquence et la durée des épisodes et de retarder les rechutes [20,23,41]. Selon Goodwin, la meilleure thérapie serait celle qui conserve au mieux la qualité de l'observance des thymorégulateurs au long cours [20].

## B. STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

Le traitement doit respecter un plan plus ou moins structuré et se divise en 3 étapes :

- le traitement des épisodes aigus,
- le traitement de consolidation,
- le traitement de maintenance [20].

Actuellement, des algorithmes et des consensus sont publiés (voir Annexes 7 et 8), permettant de faciliter les décisions thérapeutiques et de servir de base de référence commune. Ces consensus sont établis à partir de données scientifiques et de l'expérience pratique de plusieurs experts.

## 1. Traitement des phases aiguës (voir Tableau 1)

### *a. Accès dépressifs* (voir Annexe 7) :

Les recommandations actuelles de l'APA sont [6,8,18,20,32] :

- Etat dépressif léger ou moyen : prescrire un thymorégulateur seul, le lithium en 1<sup>ère</sup> intention.
- Episode dépressif majeur : ajouter un antidépresseur au thymorégulateur à condition que les doses thérapeutiques du stabilisateur soient atteintes.
- Les antidépresseurs tricycliques seront évités en raison du risque de virage maniaque et de cycles rapides. Les ISRS, le bupropion, la venlafaxine et la reboxétine sont plus sécuritaires.
- Un antipsychotique atypique, tel que l'olanzapine ou la clozapine, est introduit en cas de symptômes psychotiques.
- La sismothérapie est indiquée en cas d'inefficacité du traitement médicamenteux ou de mise en jeu du pronostic vital.

Une alternative à l'ajout d'un antidépresseur est l'association du lithium au divalproate, à la carbamazépine, ou plus récemment à la lamotrigine. Cette dernière n'aurait pas les effets secondaires importants du divalproate ou les interactions médicamenteuses de la carbamazépine et aurait une efficacité prouvée pour les phases dépressives [6,8,23,32]. L'antidépresseur doit être maintenu au long cours, c'est-à-dire 6 à 12 mois [6,18,20].

### *b. Accès maniaques* (voir Annexe 8) :

Le traitement de référence reste à ce jour le lithium. Les recommandations actuelles de l'APA sont [6,8,18,23] :

- Manie euphorique : monothérapie par lithium, valproate ou olanzapine.
- Manie avec signes psychotiques : lithium ou valproate associé à un antipsychotique, atypique de préférence ; la carbamazépine ou l'oxcarbazépine peuvent remplacer le lithium ou le valproate, en 2<sup>nde</sup> intention.
- L'adjonction d'une benzodiazépine durant une courte durée peut également être utile.

- En cas de manies extrêmement sévères, de contre-indication, ou de résistance aux psychotropes : le recours à l'électroconvulsivothérapie peut se justifier.
- Les antidépresseurs doivent être arrêtés lors d'un virage maniaque.

Le but de sédation et de réduction du syndrome maniaque doit être atteint dans la 1<sup>ère</sup> semaine d'hospitalisation [20]. Puis la rémission doit être obtenue au bout d'un mois d'hospitalisation, nécessaire pour préparer la sortie de l'hôpital. Un traitement de consolidation est prévu pendant quatre à six mois [6,20]. Il comporte les traitements primaires avec un arrêt progressif des traitements adjuvants ou secondaires, en faisant attention au risque d'arrêt prématuré au cours de l'amélioration clinique [20].

#### *c. Etats mixtes :*

Le divalproate ou la carbamazépine sont recommandées [6,23,32]. L'olanzapine aurait une efficacité prouvée pour le traitement des états mixtes même en l'absence de symptômes psychotiques. D'autre part, tout traitement antidépresseur doit être arrêté lors de la survenue d'un épisode mixte [6,8].

#### *d. Hypomanie et dépression cyclothymique [20] :*

Dans ces formes, les phases dépressives sont 30 fois plus fréquentes que les phases hypomaniaques. La cible thérapeutique est donc la dépression et sa récurrence.

- *Si l'hypomanie a tendance à devenir chronique* : vérifier si l'excitation est prolongée à cause d'un antidépresseur. L'humeur exaltée et l'hyperactivité peuvent être stabilisées avec un thymorégulateur, et éventuellement un antipsychotique atypique ; il est conseillé de garder les doses les plus basses.
- *Dépression cyclothymique* : suivre de près l'instabilité persistante des niveaux d'humeur et d'énergie. Une thymorégulation sera adaptée en fonction de cette instabilité avec un choix préférentiel pour le divalproate et éventuellement un antipsychotique atypique.

*e. Cycles rapides :*

Le divalproate est le médicament qui a obtenu les meilleurs résultats pour traiter les cycles rapides [8,18,32]. L'efficacité de l'olanzapine a été démontrée chez les patients avec antécédents de cycles rapides [32]. La lamotrigine a une efficacité prouvée dans le trouble bipolaire II à cycles rapides [8,32]. En cas de trouble réfractaire, l'association de deux de ces médicaments ou la sismothérapie doit être préconisée [32].

<i>Episode thymique</i>	<b>Traitement</b>
<i>Manie euphorique ou hypomanie.....</i>	Lithium ou divalproate
<i>Etat mixte ou manie dysphorique.....</i>	Divalproate
<i>Manie avec signes psychotiques.....</i>	Divalproate ou lithium et antipsychotique (atypique de préférence)
<i>Dépression modérée.....</i>	Lithium
<i>Dépression sévère.....</i>	Lithium et antidépresseurs ou divalproate +/- antipsychotique si délire
<i>Manie ou dépression dans un cycle rapide....</i>	Divalproate

**Tableau 1 : Récapitulatif des traitements de première intention dans le trouble bipolaire [6,8,18,20,23,32]**

## 2. Traitement préventif ou d'entretien

### *a. Quand l'instituer ?*

Le trouble bipolaire étant caractérisé par la récurrence des troubles thymiques, le risque de récurrence justifie la mise en oeuvre d'un traitement prophylactique, qui peut être débuté dès le 1<sup>er</sup> épisode maniaque ou mixte [6]. Après la rémission de l'épisode thymique, les traitements adjuvants seront arrêtés progressivement avec maintien du régulateur de l'humeur au long cours [20].

### *b. Quelles molécules sont préconisées ?*

Pour prévenir la manie, le lithium et le valproate sont à utiliser en 1<sup>ère</sup> intention, avec comme alternatives possibles la carbamazépine et l'olanzapine [6,23,32]. Concernant la prévention de la dépression bipolaire, c'est la lamotrigine qui a obtenu le plus de succès. Le divalproate de sodium, la carbamazépine et le lithium sont aussi recommandés [32].

Le lithium demeure actuellement le traitement de référence [23,32]. L'efficacité du lithium est la meilleure sur deux ans avec échappement progressif sur cinq ans, donc besoin d'ajouter d'autres thymorégulateurs avec le temps. De plus, son efficacité est nettement réduite en cas de nombre élevé d'épisodes antérieurs. Certaines études suggèrent de meilleures stabilité et prophylaxie avec la combinaison de deux régulateurs de l'humeur [20].

Comparé au lithium, le divalproate est meilleur sur la prévention de la dépression, sur l'observance et sur le niveau de fonctionnement global [20]. Le lithium est actif dans la prévention de la manie et la lamotrigine plus active sur la prévention de la dépression, ce qui suggère que l'association des deux pourrait être très avantageuse [20,23].

L'olanzapine est efficace dans la prévention de la manie et de la dépression, mais sa prescription au long cours ne doit pas être systématique et doit être soumise à évaluation, en raison du risque de syndrome métabolique, fait de diabète et d'hyperlipidémie [6,23].

*c. Quels sont la durée du traitement et les modalités de suivi ?*

S'agissant d'un traitement préventif, le lithium peut être prescrit à vie. Ce traitement peut n'être pleinement efficace qu'au bout de deux ans. Si le patient souhaite l'interrompre, il importe de l'informer sur le risque important de rechutes. Lorsque les effets secondaires sont trop importants, on peut réduire la posologie ou changer de régulateur de l'humeur. La compliance au traitement tire profit d'une bonne connaissance de la part du patient de son trouble, de l'efficacité du traitement et du contrôle de ses effets secondaires [6].

Pour un suivi optimal, il est conseillé d'examiner un patient bipolaire en traitement d'entretien tous les 3 ou 4 mois, soit à la même fréquence que la mesure des taux plasmatiques de thymorégulateur [32]. Un dépistage des prodromes est recommandé dans le suivi au long cours. Ces symptômes peuvent être un changement de la qualité et/ou la durée du sommeil, qui est le plus facile à repérer, une fluctuation de l'humeur, une labilité émotionnelle, une irritabilité ou une diminution du niveau de fonctionnement global [20].

## LE DIABÈTE SUCRÉ

### I. DÉFINITION ET DIAGNOSTIC

Le diabète sucré est caractérisé par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline et/ou de l'action de l'insuline. L'hyperglycémie chronique est associée à terme avec des complications organiques spécifiques touchant particulièrement les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux [43].

Les dernières recommandations de l'ADA et de l'OMS qui concernent le diabète de type 2 (DT2) sont relativement récentes (1997).

Le diagnostic de diabète repose sur la mise en évidence à deux reprises d'une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/l (7 mmol/l) et/ou d'une glycémie deux heures après HGPO supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) et/ou d'une glycémie supérieure ou égale à 2 g/l quelle que soit l'heure du prélèvement si elle s'accompagne de signes cliniques caractéristiques [43,44,45,46,47,48].

Les autres troubles de la glycorégulation (cf. Tableau 2) sont représentés par l'intolérance au glucose et l'hyperglycémie modérée à jeun, et leur existence augmente le risque de progression vers le diabète et la macroangiopathie [43,44,45,46].

	Glycémie à jeun (8h de jeûne)	Glycémie hasard » et « au signes cliniques	Glycémie 2h après HGPO*
<i>Diabète</i>	$\geq 1,26$ g/l	$\geq 2$ g/l	$\geq 2$ g/l
<i>Intolérance glucose</i> au	$\geq 1,10$ et $< 1,26$ g/l		$\geq 1,40$ g/l et $< 2$ g/l
<i>Hyperglycémie modérée à jeun</i>	$\geq 1,10$ et $< 1,26$ g/l		$< 1,40$ g/l
<i>Normal</i>	$< 1,10$ g/l		$< 1,40$ g/l

\*glycémie 2 h après une charge de 75 g de glucose lors d'une HPGO

**Tableau 2 : Nouveaux critères diagnostiques du diabète et des troubles de la glycorégulation (d'après l'ADA) [43,44,45,47]**

En pratique clinique, la définition du diabète de type 1 (DT1) repose sur les items suivants : âge de découverte < 40 ans, tendance à la cétose, insulinothérapie requise pour survivre dans l'année qui suit le diagnostic. Les arguments en faveur du DT2 sont des arguments cliniques de probabilité : âge supérieur à 40 ans, IMC supérieur à 27 kg/m<sup>2</sup>, absence de cétonurie (ou faible), antécédents familiaux de DT2, HTA [49,50].

## **II.ÉPIDÉMIOLOGIE DU DIABÈTE AU MAROC ET DANS LE MONDE**

La prévalence du DT2 varie de 1,1 % en Afrique subsaharienne, à 3,3 % dans les pays en développement et à 5,6 % dans les pays industrialisés, ce qui porte à 135 millions le nombre de diabétiques dans le monde. Les projections de l'OMS indiquent un pourcentage d'augmentation de 35 % de la prévalence du diabète, s'expliquant par l'adoption généralisée du mode de vie occidental (alimentation riche et sédentarité). Interviennent aussi l'allongement de l'espérance de vie et les modifications des critères diagnostiques. Les conséquences pourraient être dramatiques dans nombre de pays en développement [51,52].

L'incidence du DT1 est surtout élevée dans les pays européens, avec cependant des différences régionales. Elle augmente depuis une vingtaine d'années, sans que les causes responsables aient été identifiées [52,53].

Au Maroc, une enquête nationale avec un échantillon très sélectionné de 2000 personnes, faite en 1996, a trouvé une prévalence de 6,6 % pour les sujets de 20 ans et plus. Le diabète est plus fréquent en milieu urbain (9 %) qu'en milieu rural (4,4 %) et bien sûr on note aussi une augmentation avec l'âge [54].

Toutes les études marocaines montrent que la prévalence du diabète est élevée et risque de s'aggraver dans les années à venir. Les prévisions pour 2030 donnent un chiffre en croissance permanente qui pourrait avoisiner 400 000 diabétiques. D'urgentes mesures d'hygiène doivent être prises à l'échelle nationale [54].

### III. CLASSIFICATION (ADA, OMS)

#### A. SELON L'ÉTIOLOGIE (voir Annexe 9)

##### 1. Le Diabète de Type 1

Il constitue environ 10 % des cas de diabète [55]. Il correspond à la destruction des cellules  $\beta$  pancréatiques aboutissant habituellement à une carence absolue en insuline.

Il est divisé en 2 sous types :

- ***Le DT1 auto-immun*** : présence d'anticorps anti-îlots de Langerhans, anti-insuline, anti-glutamate décarboxylase, anti-tyrosine phosphatase IA2. Cette forme est fortement associée aux gènes DQA et DQB du système HLA et influencée par les gènes DRB. Ici, la destruction des cellules  $\beta$  est le plus souvent rapide (enfants et adolescents), mais peut être plus lente (adultes) [43,45,46,47].

Chez le sujet de moins de 30 ans, le début est brutal avec syndrome polyuro-polydipsique, altération de l'état général, amaigrissement et l'acidocétose reste un mode fréquent de révélation du diabète. Chez les personnes de plus de 40 ans, le début est moins brutal, une sécrétion résiduelle d'insuline peut persister pendant plusieurs années et le diabète bien équilibré sous traitement oral a donc « l'apparence clinique d'un DT2 ». La présence des marqueurs d'auto-immunité est le test le plus fiable pour prédire l'évolution vers l'insulinodépendance [44,46,53,55].

- ***Le DT1 idiopathique*** : rare, pouvant se caractériser par des besoins insuliniques fluctuants ou par une insulinopénie permanente avec céto-acidose d'origine inconnue ; cette forme est plus fréquente chez les sujets d'origine africaine ou asiatique, elle est à forte composante héréditaire mais n'est pas associée au système HLA [43,45,46,47].

##### 2. Le Diabète de Type 2

Le DT2 est le plus fréquent, représentant 90% des cas [48,56]. Sa caractéristique clinique essentielle est qu'il n'y a pas d'emblée de nécessité vitale au traitement insulinique [46].

L'étiologie du DT2 est mal connue. Cependant, il a une composante héréditaire certaine : concordance entre deux jumeaux homozygotes atteignant presque 100 %, risque de DT2 chez les descendants d'un parent diabétique d'environ 30 %, différence importante de prévalence interethnique (Indiens Pima). Le mode de transmission est inconnu actuellement ; l'origine polygénique du DT2 semble certaine. L'apparition du DT2 est révélée ou accélérée par divers facteurs d'environnement [43,46,48,52].

Le DT2 est souvent méconnu pendant des années, chez un patient qui est asymptomatique tant que l'hyperglycémie reste modérée. Le retard diagnostique est en moyenne de 5 ans. Le plus souvent, le diagnostic est posé lors d'un examen biologique systématique chez un patient de plus de 50 ans, avec des facteurs de risque de diabète [44,46]. Ces derniers sont : obésité, répartition abdominale et viscérale des graisses, antécédents familiaux de DT2, sédentarité, âge, appartenance à un groupe ethnique à forte prévalence de DT2, intolérance aux hydrates de carbone, antécédent de diabète gestationnel, athérosclérose, hypertension artérielle, dyslipidémie [46,56]. Lorsque l'hyperglycémie est importante, le patient peut présenter des symptômes cliniques : asthénie, amaigrissement et polyuro-polydipsie [46].

### 3. Autres types spécifiques de Diabète

Cette rubrique regroupe les formes liées à des défauts génétiques individualisés et les étiologies traditionnelles des diabètes secondaires [45].

- **Les diabètes de type MODY** (« maturity onset diabetes of the young ») : sont caractérisés par un début précoce, le plus souvent avant l'âge de 15 ou 20 ans, et une transmission autosomique dominante. Ils ont été individualisés grâce à leurs caractéristiques génétiques et moléculaires [43,44,46,47].

- **Le diabète mitochondrial** : associe une surdité de perception et se caractérise par une hérédité maternelle. Il peut s'associer à des atteintes tissulaires diverses, musculaires, neurologiques, cardiaques, rétiniennes [44,46,47].



La classification d'un diabétique peut varier selon les circonstances présentes au moment du diagnostic et de nombreux patients ne sont pas classables aisément. Toutefois, pour le clinicien, il est moins important d'identifier le type particulier de diabète que de comprendre la pathogenèse de l'hyperglycémie pour la traiter efficacement [47].

## IV. PHYSIOPATHOLOGIE

### A. DIABÈTE DE TYPE 2

L'installation d'un diabète est un processus en deux temps : d'abord insulino-résistance, mais normoglycémie maintenue au prix d'une hyperinsulinémie « compensatrice » ; puis basculement dans le diabète proprement dit, quand le pancréas n'arrive plus à fournir la quantité d'insuline nécessaire à l'homéostasie des métabolismes insulino-dépendants. Les facteurs de risque du diabète sont donc envisagés en deux parties : ceux qui favorisent l'insulino-résistance, et ceux qui influent sur le défaut d'insulinosécrétion [52,56].

#### 1. Résistance à l'insuline

##### *a. Facteurs de risque d'insulino-résistance* [48,52,56]

- Le mode de vie occidental, l'urbanisation, la mécanisation des transports, et donc la sédentarité croissante, conduisent à une diminution du captage de glucose par les muscles
- L'obésité : associée dans 80 % des cas au DT2. Le tissu adipeux : sécrète des cytokines qui inhibent la voie de signalisation de l'insuline, et il libère des acides gras dans la circulation. Les lipides circulants sont souvent élevés dans le DT2 et sont également un facteur déterminant de l'insulino-résistance. Ainsi les acides gras libres diminuent le captage musculaire de glucose et augmentent sa production par le foie.
- Le vieillissement : la diminution de la masse musculaire est responsable d'une augmentation des besoins en insuline.
- Des déterminants génétiques interviennent également, en plus de l'environnement.

### ***b. Mécanismes cellulaires*** [46,56]

- *La réduction de la liaison de l'insuline à son récepteur* (par diminution du nombre de récepteurs) est une conséquence de l'hyperinsulinisme chronique (down regulation).
- *Anomalies de la transduction du signal insulinique* : Une diminution de l'activité tyrosine-kinase du récepteur à l'insuline a été mise en évidence dans le tissu adipeux, le muscle et le foie des diabétiques de type 2.
- *Anomalies des systèmes effecteurs* : touchant des transporteurs spécifiques du glucose au sein du tissu adipeux et en particulier au sein du muscle squelettique ont été notées. La capacité de l'insuline à stimuler la glycogène synthase musculaire est aussi diminuée.

## **2. Déficit insulinosécrétoire**

La disparition du pic précoce de l'insulinosécrétion en réponse au glucose est directement responsable de l'hyperglycémie post-prandiale observée chez les diabétiques. Des anomalies de la pulsativité de l'insulinosécrétion ont également été décrites, de même que des anomalies qualitatives telles qu'un excès de pro-insuline ou une hyperglucagonémie. Le défaut de la sécrétion d'insuline est lié à une mauvaise reconnaissance du glucose par les cellules  $\beta$  pancréatiques. Les hypothèses pathogéniques sont [46,48] :

### ***a. Facteurs innés***

Les mutations de gènes exprimés dans la cellule  $\beta$  pourraient rendre compte de la prédisposition au DT2. Le nombre de cellules  $\beta$  est un déterminant essentiel de la quantité d'insuline sécrétée par le pancréas. Une réduction de 20 à 40 % de la masse  $\beta$ -insulaire est trouvée chez les diabétiques de type 2. Cette anomalie reste inexplicée [48].

### ***b. Facteurs acquis***

La défaillance pancréatique pourrait être tout simplement acquise et liée à la durée et à l'intensité de l'insulinorésistance qui la précède et qui épuiserait le pancréas [52].

- *Une diminution du nombre de transporteurs du glucose spécifiques de la cellule  $\beta$  pancréatique a été mise en évidence [46].*
- *L'environnement in utero et durant les premières années de la vie, semble avoir une certaine importance. Un retard de croissance précoce favoriserait le DT2 à l'âge adulte. Un apport énergétique et protéique insuffisant peut entraîner une dysfonction de la cellule  $\beta$ , qui pourra se démasquer face à l'insulinorésistance induite par l'environnement [48,52].*
- *Glucotoxicité et lipidotoxicité : l'exposition chronique de la cellule  $\beta$  à l'hyperglycémie et à des concentrations élevées de triglycérides et d'acides gras libres circulants altère l'insulinosécrétion induite par le glucose [46,48,52,56].*
- *Autres : la glycation avancée des protéines, ou encore des dépôts amyloïdes dans les îlots de Langerhans ont été évoqués [46,48].*

### 3. Diabète de Type 2 et événements de vie

Björntorp a formulé une théorie affirmant que le stress psychologique mal vécu conduit à une activation de l'axe HPA. Il en résulte une hypercortisolémie et des taux bas de stéroïdes sexuels, qui inhibent l'action de l'insuline. Par ailleurs, ce déséquilibre hormonal entraîne une adiposité viscérale, qui joue un rôle important dans le diabète, en contribuant au développement de l'insulino-résistance. Dans des études animales, il a été montré que des situations stressantes pouvaient provoquer une hyperglycémie. Cependant, aucune étude épidémiologique n'a confirmé jusqu'à présent que le stress psychologique pourrait contribuer à la survenue du DT2 [57].

## B. DIABÈTE DE TYPE 1 [46,52,53,55]

Le DT1 résulte de la destruction des cellules  $\beta$  pancréatiques par un processus auto-immun. Dans le modèle de la souris NOD (*non-obese diabetic*), on a pu démontrer que la réaction auto-immune se déroulait en trois phases : présentation du ou des autoantigènes pancréatiques par des macrophages ; activation des lymphocytes T *helper* CD4<sup>+</sup> se regroupant autour des îlots de Langerhans, créant une péri-insulite ; recrutement tardif des lymphocytes T cytotoxiques CD8<sup>+</sup> avec infiltrat lymphocytaire à l'intérieur des îlots de Langerhans et destruction des cellules insulinosécrétrices.

Ainsi, sur un terrain génétique de susceptibilité, un facteur déclenchant d'origine environnementale est responsable d'une rupture de la tolérance immunitaire.

### 1. Prédisposition génétique au Diabète de Type 1

Les taux de concordance chez les jumeaux monozygotes sont bas et une grande part de cette concordance serait en fait liée aux facteurs environnementaux. D'autre part, plus de 80 % des DT1 sont des cas sporadiques, sans aucun antécédent familial de cette maladie. Malgré cela, la recherche des facteurs génétiques prédisposants a été beaucoup plus fructueuse que dans le cas du DT2. Avec les progrès de l'analyse génétique, il s'est avéré que les génotypes directement impliqués codaient pour des antigènes HLA dits « de classe II », l'HLA-DR3 et l'HLA-DR4, portés par 95 % des sujets. Il apparaît aujourd'hui que les allèles DQ représentent le meilleur marqueur de susceptibilité génétique au DT1.

### 2. Facteurs de risque liés à l'environnement

Les facteurs précédant immédiatement les 1<sup>ers</sup> symptômes sont considérés aujourd'hui seulement comme des précipitateurs de diabète symptomatique. Cependant, avant ce stade, le processus auto-immun évolue insidieusement pendant de nombreuses années.

Les facteurs de risque actuellement en cause donnent lieu à plusieurs hypothèses, pouvant se combiner différemment d'un diabétique à l'autre :

- **Hypothèse nutritionnelle in utero** : Une augmentation d'incidence du diabète a été constatée chez les enfants islandais conçus en décembre, période où le mouton fumé est consommé en abondance. Celui-ci contient des dérivés nitrosamines, utilisés depuis longtemps pour créer des diabètes expérimentaux chez les animaux de laboratoire.
- **Hypothèse nutritionnelle post-natale** : L'introduction du lait de vache dans l'alimentation avant l'âge de 3 mois augmenterait le risque de diabète, par la production d'anticorps contre une séquence protéique particulière. L'allaitement maternel pourrait aussi jouer un rôle en apportant une protection contre la susceptibilité à l'auto-immunité.
- **Hypothèse virale** : Une agrégation de cas a été observée dans une région donnée, en fonction de la date de naissance. Or, un titre élevé d'anticorps contre certains virus a été trouvé chez les femmes enceintes dont les enfants sont plus tard devenus diabétiques.

### 3. Stress psychologique et Diabète de Type 1

L'hypothèse du stress des cellules  $\beta$  suggère qu'un certain nombre de facteurs (dont le stress psychologique) pourrait provoquer une augmentation des besoins en insuline, augmentant la sollicitation des cellules  $\beta$ , entraînant à son tour une réaction auto-immune, en particulier chez les individus génétiquement prédisposés [58].

La responsabilité des émotions dans la survenue du diabète a été évoquée dès 1684 par Willis. Des études animales ont mis en évidence une action hyperglycémiantes des catécholamines libérées suite à des stressseurs expérimentaux: "réponse de combat" [59].

Thernlund et al. ont trouvé que l'apparition d'événements pénibles de la vie durant les 2 premières années de vie était plus fréquente chez les enfants diabétiques comparé à un groupe témoin. Une autre étude suédoise a rapporté que les événements de vie graves, sources de stress psychologique, sont des facteurs de risque du DT1 [58,60].

Le stress peut potentiellement participer au développement d'une hyperglycémie: mise en jeu du système sympathique, activation de la fonction corticotrope, sécrétion d'hormone de croissance avec augmentation de la production hépatique de glucose et diminution de sa clairance périphérique, libération d'endorphines inhibant la sécrétion d'insuline. Ces

résultats posent donc la question soit d'un rôle précipitant du stress dans le déclenchement de la maladie soit d'une interaction plus directe de type psycho-immunologique dans l'étiopathogénie du DT1. Cependant ces hypothèses n'ont pas encore été validées [59].

## **V. COMPLICATIONS DU DIABÈTE**

### **A. COMPLICATIONS CHRONIQUES**

Les complications chroniques du diabète, aussi bien du type 1, que du type 2, comprennent deux composantes : la microangiopathie et la macroangiopathie. Si le diabète n'est qu'un facteur de risque de la macroangiopathie, au même titre que l'hypertension artérielle, l'hyperlipidémie ou le tabagisme, la microangiopathie apparaît spécifique de l'hyperglycémie, et elle est responsable des complications dites « dégénératives » du diabète sucré. Trois tissus sont particulièrement le siège de cette microangiopathie : la rétine, le glomérule rénal et le nerf périphérique. Il existe aussi une myocardiopathie diabétique par microangiopathie, mais celle-ci est moins étudiée [61].

La macroangiopathie diabétique associe deux maladies artérielles distinctes : l'athérosclérose et l'artériosclérose.

Les complications de l'athérosclérose sont la principale cause de décès chez les diabétiques (75%). Elles regroupent : les accidents vasculaires cérébraux, l'ischémie myocardique, l'insuffisance cardiaque, l'artérite des membres inférieurs, et l'hypertension artérielle [62].

### **B. ACCIDENTS AIGUS**

La vigilance est de mise quand au tableau clinique de ces accidents aigus. En effet, les troubles psychiques à type d'agitation, de stupeur et d'irritabilité peuvent être les seuls signes précédant un coma acido-cétosique, hyperosmolaire ou hypoglycémique. Ces décompensations peuvent donc être ignorées car confondues avec un trouble psychiatrique, notamment le trouble bipolaire.

## 1. Les décompensations hyperglycémiques [63,64,65]

Ces décompensations hyperglycémiques sont rencontrées chez les diabétiques de types 1 et 2, elles peuvent survenir :

- Lors de la présentation inaugurale du diabète :
  - acidocétose lors du diagnostic d'un type 1.
  - hyperosmolaire lors de la découverte d'un type 2 le plus souvent méconnu mais probablement de longue évolution.
- Lors de la décompensation du diabète par un facteur récurrent : infections, traitement inadéquat (insulinothérapie ou antidiabétique oral), infarctus...

### *a. Acidocétose diabétique* [63,64]

Son pronostic peut être sévère avec un taux de mortalité estimé à 5 %.

- *Critères diagnostiques cliniques de cétoacidose :*
  - Déshydratation.
  - Tachypolypnée, dyspnée à deux ou quatre temps de Kussmaul.
  - Troubles digestifs (douleurs abdominales, vomissements, haleine spécifique).
  - Tableau neurologique : conscience normale, état stuporeux, coma.
  - Hypothermie.
- *Critères diagnostiques biologiques de cétoacidose :*
  - Hyperglycémie (> 2,55 g/l), glycosurie ++++.
  - Cétonémie (< 5 mmol/l), cétonurie ++ à ++++.
  - Taux de bicarbonates abaissé, acidose métabolique.
  - pH artériel inférieur à 7,30.

***b. Coma hyperosmolaire*** [63,65]

C'est une forme grave de décompensation du diabète sucré définie par une hyperglycémie supérieure à 6 g/l, une hyperosmolarité plasmatique supérieure à 320 mOsm/l, avec l'installation d'une déshydratation sévère qui entraîne des troubles de la conscience, pouvant aller jusqu'au coma avec collapsus. On note également une polyurie osmotique, avec absence de cétose. La mortalité est de 20 %, plus élevée chez les personnes âgées.

**2. L'hypoglycémie** [63,66]

L'hypoglycémie est la complication métabolique la plus fréquente chez le diabétique. Le risque hypoglycémique est inhérent aux thérapeutiques visant à augmenter l'insulinémie. Le principal risque de l'hypoglycémie chez le diabétique insulino-dépendant adulte jeune est traumatique. Le risque de séquelles cérébrales est augmenté si l'hypoglycémie s'accompagne d'une ischémie cérébrale ou d'un état de mal convulsif, si les hypoglycémies sont répétées et en cas de coma hypoglycémique.

L'hypoglycémie peut entraîner des troubles du comportement importants à type d'agitation psychomotrice et d'incohérence ou des signes plus discrets à type d'anxiété ou d'oppositionnisme. Ces symptômes peuvent orienter à tort vers un trouble psychiatrique, tel que le trouble bipolaire, d'où la nécessité d'être prudent.

## **VI. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DU DIABÈTE DE TYPE 2**

Les consensus recommandent une prise en charge thérapeutique du DT2 :

- Précoce ;
- Globale, visant à normaliser la glycémie et à corriger les facteurs de risques ;
- Modulée selon l'âge, les comorbidités, la sévérité et l'ancienneté du diabète ;
- Adaptée à chaque malade et nécessitant sa participation active ;
- Multidisciplinaire [67].

### **A. OBJECTIFS DU TRAITEMENT [67]**

Selon l'étude UKPDS, les stratégies de traitement visent à assurer l'équilibre glycémique, afin de réduire le risque de survenue de la microangiopathie diabétique et de la stabiliser, une fois qu'elle s'est constituée. Un autre but est d'éviter l'auto-aggravation du déficit insulaire et l'évolution vers l'insulinorequérance. Un dépistage et une correction très précoces des anomalies de la glycorégulation sont pour cela nécessaires, avec un contrôle méticuleux de l'hyperglycémie et la correction des facteurs de risque vasculaire.

### **B. RECOMMANDATIONS NON PHARMACOLOGIQUES**

La modification des habitudes de vie est essentielle dans la prise en charge du DT2. Le traitement initial du DT2 doit d'abord reposer sur le régime et l'activité physique. Le traitement médicamenteux ne sera décidé que si les mesures hygiéno-diététiques n'ont pas permis d'atteindre les objectifs fixés. Dans ce cas, le régime et l'hygiène de vie devront être poursuivis indéfiniment avec la même rigueur pour réduire la « charge médicamenteuse » et pour leurs valeurs thérapeutiques propres [50,67].

## 1. Mesures diététiques [43,49,50,68]

### *a. La réduction de l'excès pondéral*

Une réduction calorique est indiquée non seulement en cas d'obésité ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) mais aussi en cas de surpoids, ( $\text{IMC} > 25 \text{ kg/m}^2$ ) [43,49].

Les objectifs pondéraux doivent être réalistes et la prescription diététique doit tenir compte des habitudes alimentaires individuelles. Des régimes modérément restrictifs entraînent de meilleurs résultats à long terme dans la majorité des cas [43,49].

Un traitement médicamenteux de l'obésité ne doit être envisagé qu'en cas d'échec des conseils diététiques [49].

### *b. La répartition des nutriments* [49]

Cet aspect qualitatif du régime concerne tous les patients quel que soit leur poids. Les apports protéiques ne sont pas modifiés en cas de diabète non compliqué. La répartition recommandée entre les apports glucidiques et lipidiques varie selon deux situations :

- *Lorsque le sujet présente une obésité abdominale, une hypertriglycémie et un HDL-cholestérol bas* : régime moins riche en glucides, comportant plus de lipides avec un rapport monoinsaturés/polyinsaturés/saturés égal à 2,5/1/1 ;
- *Lorsque le sujet est à poids normal ou présente une obésité gynoïde et que le bilan lipidique est normal* : régime riche en glucides, pauvre en lipides avec un rapport acides gras monoinsaturés/polyinsaturés/saturés égal à 1/1/1.

Les apports glucidiques doivent se faire essentiellement sous forme d'aliments amylicés (pain, pâtes, riz, autres féculents). Une alimentation riche en fibres alimentaires, surtout des fruits et légumes, est souhaitable. Les édulcorants, de préférence acaloriques, sont autorisés. La consommation de boissons alcoolisées doit être modérée, se faire au cours d'un repas, et l'apport calorique correspondant doit être pris en compte. Le fractionnement des apports glucidiques en 3 repas et/ou collations nettement individualisés est recommandé. Le grignotage interprandial est déconseillé.

### *c. L'observance diététique :*

L'observance à moyen/long terme des conseils diététiques est généralement médiocre. Un suivi diététique mensuel est donc recommandé. Faire appel à un diététicien ou à un nutritionniste est utile [43,49,50].

### 2. Activité physique [43,49,50]

Une activité physique régulière et adaptée à chaque patient est recommandée car elle contribue à une amélioration de la situation métabolique (insulinosensibilité, niveau glycémique, pression artérielle, profil lipidique, poids, etc.).

Une première recommandation, applicable à tous, est d'augmenter le niveau d'activité physique dans la vie quotidienne (privilégier la marche à la voiture, les escaliers à l'ascenseur, etc.) et au cours des loisirs. La pratique d'une activité sportive est recommandée dans les cas où elle est applicable.

## C. TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

Les mesures hygiéno-diététiques constituent la base incontournable du traitement, mais leur efficacité est limitée par les problèmes de compliance et par l'évolution naturelle de la maladie, qui tend à l'aggravation. Ainsi, la plupart des patients vont nécessiter, après quelques mois ou années, l'introduction d'un traitement médicamenteux.

Le clinicien dispose actuellement de trois catégories d'antidiabétiques oraux, qui peuvent être associées du fait de leurs mécanismes d'action complémentaires. L'insuline peut leur être associée, mais elle est habituellement réservée aux échecs du traitement oral [69].

## 1. Médicaments stimulant l'insulinosécrétion

### *a. Les sulfamides hypoglycémiantes* [49,67,69]

- *Bénéfices* : Ils sont capables de normaliser ou de réduire la glycémie à jeun et les glycémies postprandiales. Le glibenclamide, le chlorpropamide et le glipizide ont été montrés capables de diminuer au long cours le risque de complications microvasculaires et des divers événements liés au DT2 (Etude UKPDS).
- *Inconvénients* : L'hypoglycémie est l'effet secondaire le plus grave des sulfamides hypoglycémiantes et affecte environ 20 % des patients traités (cf. § V.D.2.). Sa prévention est importante et repose sur l'éducation des patients, l'utilisation de la dose minima efficace, la majoration prudente et progressive des doses, la prise en compte des interactions médicamenteuses et des modifications alimentaires.

### *b. Les glinides* [49,69,70]

Ils ont une action rapide et brève. Ils permettent d'obtenir un meilleur contrôle de la glycémie postprandiale, en limitant le risque d'hypoglycémie à distance des repas. Le chef de file de cette nouvelle classe thérapeutique est le répaglinide.

## 2. Médicaments potentialisant l'effet de l'insuline

### *a. Les biguanides* [49,67,69]

La metformine est le seul biguanide commercialisé.

- *Bénéfices* : Elle est capable de normaliser ou de réduire la glycémie à jeun et les glycémies postprandiales. En monothérapie, elle a été montrée capable de diminuer au long cours la survenue des complications micro et macrovasculaires (Etude UKPDS).
- *Inconvénients* : Les effets secondaires les plus fréquents sont digestifs : anorexie, nausée, diarrhée. Démarrer le traitement progressivement et prendre les comprimés pendant ou à la fin des repas permet de les réduire.

**b. Le benfluorex [69]**

Un certain nombre de travaux récents suggèrent que le benfluorex pourrait représenter une alternative aux biguanides. Ses propriétés hypolipémiantes et antihyperglycémiantes lui permettent également d'agir en potentialisant l'effet de l'insuline.

**c. Les thiazolidinediones (ou glitazones) [69,70]**

Elles sont complémentaires de toutes les classes thérapeutiques existantes, mais l'autorisation de mise sur le marché européenne limite pour l'instant leur utilisation aux échecs d'une monothérapie par metformine chez le patient obèse ou aux échecs du traitement sulfamidé lorsque la metformine est contre-indiquée. Elles améliorent le contrôle glycémique, mais aussi le métabolisme lipidique.

**3. Inhibiteurs des alphaglucosidases [49,67,69]**

Deux molécules sont commercialisées, l'acarbose et le miglitol. Ils retardent l'absorption intestinale des glucides alimentaires. Leur pouvoir hypoglycémiant est modéré. Ils sont principalement actifs sur la glycémie post-prandiale.

Leurs effets secondaires sont digestifs, sans gravité et fréquents : météorisme, flatulence, diarrhée. Ils sont responsables d'une observance médiocre du traitement.

**4. Insulinothérapie dans le Diabète de Type 2 [49,53,67]**

Les insulines actuelles ne sont plus que d'origine humaine, obtenues par génie génétique.

- *Bénéfices* : la diminution au long cours de la survenue des complications microangiopathiques oculaires et rénales chez les diabétiques de type 2 d'IMC < 28 kg/m<sup>2</sup> (Etude UKPDS). Cela suppose une adaptation attentive des doses et/ou du schéma du traitement qu'il faut souvent majorer et/ou intensifier avec le temps.
- *Inconvénients* : L'hypoglycémie est l'effet secondaire le plus grave associé à l'insulinothérapie. Une rétinopathie préexistante peut s'aggraver à court terme lors d'une amélioration glycémique rapide sous insuline, et doit inciter à une surveillance

ophtalmologique. Une réticence du patient est fréquente vis-à-vis de l'insulinothérapie et il faut en analyser les motifs lors de l'éducation au traitement [49,67].

L'insulinothérapie peut être :

- *Transitoire* : en cas de décompensation métabolique aiguë, grossesse, pathologie déséquilibrant le diabète... Le traitement doit être réévalué après l'épisode aigu.
- *Définitive* : en raison des difficultés d'observance diététique et médicamenteuse au long cours, d'une inefficacité ou d'une contre-indication aux antidiabétiques oraux.

#### D. LA STRATÉGIE DE PRISE EN CHARGE (voir Annexe 10)

Le DT2 va généralement nécessiter au fil des années une escalade des traitements. Le régime et l'activité physique sont indispensables à toutes les étapes de la stratégie thérapeutique. L'objectif est d'atteindre puis de maintenir un bon contrôle glycémique, défini par la valeur de HbA1c, mesurée tous les 3 à 4 mois, et dont les critères sont :

- *HbA1c  $\leq$  6,5 %* : patient bien équilibré, il n'y a pas lieu de modifier le traitement ;
- *HbA1c entre 6,6 et 8 % sur 2 contrôles successifs* : une modification du traitement peut être envisagée, en fonction du rapport avantages/inconvénients du médicament ;
- *HbA1c  $>$  8 % à 2 reprises* : patient mal équilibré, une modification du traitement est alors recommandée.

Lorsque l'hyperglycémie a une traduction clinique bruyante à type de polyuro-polydipsie, d'amaigrissement et/ou de cétonurie, la mise à l'insuline d'emblée est requise [43,49,50].

#### E. SUIVI DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 2

##### 1. Éducation du patient [49]

- Les consultations initiales doivent comporter un contenu d'éducation : informer sur le diabète, ses complications et son traitement ; assurer une formation à l'autogestion de la maladie et du traitement, en particulier pour les mesures hygiéno-diététiques.
- Lors des consultations de suivi, il convient d'évaluer les acquis du patient en matière d'éducation, de comportements, d'observance du traitement hygiéno-diététique.

## 2. Suivi glycémique

- Seul le dosage de l'HbA1c permet le suivi du traitement. Le dosage de la glycémie au laboratoire n'est pas utile pour surveiller l'équilibre du diabète, sauf [49,50] :
  - dans les situations aiguës,
  - en cas de changement de traitement, ou de médication diabétogène, chez un patient qui ne pratique pas l'autosurveillance glycémique.
  - pour contrôler la précision des mesures de glycémie capillaire chez un patient qui pratique l'autosurveillance glycémique,
  - lorsque le dosage de l'hémoglobine glyquée n'est pas fiable.
- Une autosurveillance glycémique régulière est nécessaire sous insuline. Elle permet d'identifier des situations d'insulinorésistance ou d'insulinopénie mal reflétées par le simple dosage de l'HbA1c, et de guider les modalités de l'insulinothérapie [71]. Elle ne doit pas être recommandée de principe chez le diabétique traité par régime et/ou antidiabétiques, elle peut être cependant utile dans certains cas à titre temporaire [49,50].

## 3. Rythme des consultations (voir Annexe 11)

### F. DÉPISTAGE DU DIABÈTE DE TYPE 2

Le problème du dépistage se doit d'être posé et ceci pour trois raisons essentielles [46] :

- la fréquence des sujets diabétiques de type 2 asymptomatiques ;
- l'existence d'un traitement dont l'efficacité est prouvée ;
- le bénéfice d'un diagnostic précoce, qui est certain.

Le dosage de la glycémie à jeun est le test de dépistage recommandé par l'ADA [46].

***Critères de dépistage du Diabète de Type 2 [46,47,50] :***

- Dépistage systématique chez les sujets d'âge  $\geq 45$  ans, à répéter tous les 3 ans si le résultat est normal et en l'absence de tout autre facteur de risque (voir ci-dessous), à répéter plus fréquemment si présence d'un ou plusieurs facteurs de risque.
- Dépistage chez les sujets d'âge  $< 45$  ans présentant un ou plusieurs des facteurs de risque (voir ci-dessous), à répéter tous les 3 ans si le résultat est normal.

*Facteurs de risque :*

- obésité (IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>)
- antécédents familiaux au premier degré de DT2
- appartenance à une communauté ethnique à haut risque de DT2
- antécédent(s) de diabète gestationnel ou de macrosomie fœtale
- hypertension artérielle ( $\geq 140/90$  mmHg)
- hypertriglycéridémie ( $\geq 2,5$  g/L) et/ou « hypoHDLémie » ( $\leq 0,35$  g/L)
- intolérance aux hydrates de carbone et/ou hyperglycémie modérée à jeun (renouveler la glycémie tous les ans).

**G. PRÉVENTION DU DIABÈTE DE TYPE 2 [72]**

Le DT2 est précédé d'une phase d'intolérance au glucose identifiable, au cours de laquelle une intervention thérapeutique visant à éviter la décompensation glycémique est envisageable. L'efficacité d'une diététique visant à réduire le poids et plus encore celle d'un programme d'activité physique a été clairement établie, mais le maintien à long terme de ces mesures est difficile en pratique, d'où l'idée d'une intervention médicamenteuse sur les composantes physiopathologiques majeures du DT2, l'insulinorésistance et la dysfonction  $\beta$  cellulaire.

Le Diabetes Prevention Program et le Stop-NIDDM ont obtenu une réduction relative du risque de conversion de l'intolérance au glucose vers le DT2, respectivement sous metformine et sous acarbose ; mais aucune des deux n'agit en profondeur sur les mécanismes physiopathologiques. Tel n'est peut-être pas le cas de la troglitazone dans

l'essai TRIPOD qui entraîne une protection dépassant largement la période de traitement et qui prévient la détérioration de la fonction  $\beta$  cellulaire. Les résultats de cet essai devraient toutefois être confirmés à plus grande échelle sur des populations plus classiques d'intolérance au glucose avec les thiazolidinediones actuellement disponibles.

## **VII. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DU DIABÈTE DE TYPE 1**

### **A. DIÉTÉTIQUE DU DIABÈTE DE TYPE 1 [53,68]**

Les objectifs thérapeutiques du DT1 consistent en une simple opothérapie qui apporte l'insuline endogène qui fait défaut. Or la production de cette insuline endogène est finement régulée par le niveau glycémique, ce qui n'existe plus du fait de la perte de la fonction pancréatique. La prise en charge diététique et nutritionnelle de ces patients consiste donc à standardiser les quantités de glucides qui seront apportées à chaque repas, pour alors ne faire varier que les quantités d'insuline qui seront mises en adéquation avec l'activité physique et autres variables... Il faut donc éviter les trous glucidiques au cours de la journée, sources d'hypoglycémie, et les pics hyperglycémiques. Le point essentiel est que l'alimentation puisse être régulière et répartie dans la journée.

D'une manière générale, chez un diabétique de type 1, il n'y a pas de surcharge pondérale, l'alimentation doit donc être normale en quantité et en qualité. Seul un surpoids incite à la diminuer, mais non le diabète en lui-même.

## B. INSULINOTHÉRAPIE [53,73]

Le traitement substitutif est le seul traitement du DT1. L'efficacité de l'insuline ne s'envisage qu'au sein d'un changement de mode de vie et d'une prise en charge médicale avec programme éducatif, autosurveillance glycémique ambulatoire et stratégie de suivi.

Les schémas d'insulinothérapie utilisent différents types d'insuline pour couvrir :

- les repas : les insulines d'action rapide, dont la durée totale d'action, dépendante de la dose, est de l'ordre de 6 à 8 heures, et les analogues de l'insuline rapide ;
- les besoins interprandiaux : les insulines de durée d'action intermédiaire (12 à 14 heures), les insulines de durée d'action prolongée (> 24 heures), et les analogues de l'insuline de durée d'action prolongée, dont le chef de file est la glargine.

La combinaison de ces deux types d'insulines permet de réaliser des schémas plus ou moins complexes, comportant 3 ou 4 injections par jour en cas d'insulinothérapie intensifiée (voir Annexe 12) ou 2 injections d'insuline par jour dans des schémas plus conventionnels. L'insulinothérapie intensifiée peut être pratiquée avec des injections multiples ou avec une pompe à insuline externe.

### C. OBJECTIFS ET AUTOSURVEILLANCE GLYCÉMIQUES [73]

L'ADA fixe des objectifs glycémiques et des seuils d'intervention thérapeutique (Tableau 4), en ne reprenant cependant pas la notion de glycémie postprandiale. De fait, les diabétiques de type 1 contrôlent leur glycémie généralement 3 fois par jour, avant chacun des repas, et non après. Ceci n'est probablement pas suffisant pour obtenir un équilibre glycémique optimal. L'absence de contrôles postprandiaux risque de faire méconnaître des périodes de déséquilibre glycémique, et d'induire des ajustements erronés de l'insulinothérapie.

	<b>Normal</b>	<b>Objectif</b>	<b>Modification thérapeutique suggérée</b>
Glycémie à jeun (mg/dl)	< 110	80-120	< 80 ou > 140
Glycémie au coucher (mg/dl)	< 120	100-140	< 100 ou > 160
HbA1c (%)	< 6	< 7	> 8

**Tableau 4 : Objectifs glycémiques et seuils d'intervention thérapeutique**

Ces objectifs glycémiques sont à moduler en fonction des circonstances : plus rigoureux pendant la grossesse, plus souples quand l'équilibre glycémique de départ, très éloigné de la normoglycémie, impose des étapes. Chez les patients présentant des hypoglycémies, la remontée temporaire des objectifs glycémiques participe à une "rééducation" à leur perception.

L'autosurveillance glycémique est un pilier incontournable du traitement du DT1. L'ALFEDIAM et l'ADA recommandent, en cas de DT1, la réalisation d'au moins 4 glycémies capillaires par jour. Au-delà de cette autosurveillance "de base", un autocontrôle est recommandé en cas de suspicion d'hypoglycémie et en cas de maladie intercurrente. Les contraintes liées à l'autosurveillance glycémique sont probablement plus lourdes que le traitement insulinique en lui-même, et l'adhésion est difficile à maintenir à long terme.

#### D. STRATÉGIES D'ADAPTATION DU TRAITEMENT [73]

La maîtrise de l'ajustement du traitement nécessite 4 à 6 glycémies capillaires par jour, des objectifs glycémiques clairement précisés et la combinaison judicieuse des différentes méthodes d'adaptation. La principale méthode d'adaptation est la méthode rétroactive qui analyse les résultats des jours précédents pour prendre une décision. La méthode anticipatoire consiste à adapter de façon prévisionnelle la dose d'insuline en fonction d'événements à venir. Enfin, la méthode compensatoire consiste à ajuster la dose d'insuline rapide sur la glycémie du moment.

L'insulinothérapie fonctionnelle est une stratégie particulière de gestion de l'insulinothérapie intensifiée. Sur la base d'une autosurveillance glycémique soutenue, elle consiste, après détermination des besoins de base, à ajuster à chaque repas la dose d'insuline rapide en fonction de: la quantité de glucides, l'activité physique, la glycémie instantanée et l'analyse rétrospective. Au prix d'un apprentissage rigoureux, cette technique autorise une plus grande liberté dans les horaires et la composition des repas.

#### E. DÉPISTAGE ET PRÉVENTION DU DIABÈTE DE TYPE 1

Nous disposons de moyens de dépistage fiables et faciles à mettre en oeuvre (les autoanticorps) permettant de quantifier le risque de diabète à court terme. Cependant, les recommandations actuelles de l'ADA sont de ne pas réaliser de dépistage du DT1 dans la population générale de par :

- l'incidence faible de cette maladie,
  - le coût qu'une telle pratique entraînerait,
  - le fait qu'aucune thérapeutique, dont l'objectif est de freiner voire d'arrêter l'évolution de la maladie, n'est actuellement validée chez un sujet à haut risque de DT1.
- Pour cette dernière raison, la réalisation d'un dépistage chez des patients apparentés à des sujets diabétiques de type 1 n'est pas actuellement recommandée [46,53].

# ÉTUDE PRATIQUE

## **MATÉRIEL ET MÉTHODES**

### **I. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE**

Il s'agit d'une étude rétrospective à propos de cas cliniques réalisée au sein du service de psychiatrie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V (HMIMV).

Cette étude a été réalisée sur dossiers médicaux de patients hospitalisés durant les années 2006 et 2007 avec un suivi jusqu'en 2008.

Notre étude consiste à étudier essentiellement le lien clinique, évolutif et thérapeutique entre le Trouble bipolaire et le Diabète chez des patients présentant les deux pathologies.

### **II. POPULATION**

#### **A. DESCRIPTION**

Les patients ont été sélectionnés après consultation du registre relatif aux patients hospitalisés en 2006 et 2007.

Nous avons retenu dans un premier temps 55 dossiers de patients en se basant sur le diagnostic de sortie: Psychose Maniaco-Dépressive, Trouble bipolaire, accès maniaque ou accès hypomaniaque.

Parmi ces 55 patients :

- 46 patients ne présentaient pas de diabète.
- 3 patients ont présenté une hyperglycémie ne répondant pas à la définition d'un diabète.

Nous avons retenu en définitif 6 dossiers obéissant aux critères diagnostiques du Diabète et ceux du Trouble bipolaire selon le DSM-IV.

## B. CRITÈRES D'INCLUSION

- Les patients hospitalisés dans le service de psychiatrie pour Trouble bipolaire du 1er janvier 2006 au 31 décembre 2007.
- Les patients dont le diagnostic retenu est celui de Trouble bipolaire.
- Les patients chez qui a été diagnostiqué un Diabète avant ou au cours de la maladie bipolaire.

## C. CRITÈRES D'EXCLUSION

- Les patients non hospitalisés en 2006 ou 2007.
- Les diagnostics de sortie autres que celui du Trouble bipolaire.
- Les patients chez qui une hyperglycémie a été trouvée sans qu'elle ne remplisse les critères diagnostiques d'un Diabète.

## **III. OUTILS DE TRAVAIL**

### A. DOSSIER MEDICAL

Il s'agit du dossier médical des patients hospitalisés pour Trouble bipolaire avec Diabète, admis de 2006 à 2007.

Le dossier est organisé en six parties :

- Les circonstances de l'hospitalisation du patient
- Le diagnostic établi à l'entrée
- Les données sociodémographiques : âge, sexe, statut matrimonial, profession, et niveau d'études.
- La clinique et le bilan paraclinique du Trouble bipolaire et du Diabète.
- Les antécédents personnels et familiaux.
- La prise en charge thérapeutique : type des psychotropes utilisés et modalités évolutives du Trouble bipolaire et du Diabète.

Toutes ces données sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques ont été traitées grâce à l'utilisation d'une fiche d'exploitation.

## B. FICHE D'EXPLOITATION (voir Annexe 13)

La fiche d'exploitation a été élaborée de manière à pouvoir étudier les éléments clés de notre étude.

Elle a été divisée en 7 parties :

- Les données sociodémographiques du patient.
- Les antécédents personnels et familiaux.
- Les données cliniques et paracliniques relatives à l'épisode thymique.
- Les facteurs aggravants ou précipitants.
- Les données cliniques et paracliniques relatives au diabète.
- La prise en charge de la phase aiguë du trouble bipolaire et le traitement d'entretien.
- La prise en charge du diabète.

## C. DSM-IV TR

Le DSM-IV TR ou « Diagnostic and Statistical Manual Texte Révisé » est un outil de classification qui représente le résultat actuel des efforts poursuivis depuis une trentaine d'années aux États-Unis pour définir de plus en plus précisément les troubles mentaux. Il a été publié par l'Association américaine de psychiatrie en 1994. Il s'agit de la 4<sup>e</sup> version du DSM, texte révisé.

L'approche adoptée par le DSM-IV vise à éliminer l'interprétation dans l'établissement du diagnostic. Pour y parvenir, des critères diagnostiques précis ont été définis.

Quatre types de critères sont décrits :

- les caractéristiques descriptives du symptôme visé
- sa fréquence ou sa durée
- l'âge auquel il est apparu
- des critères d'exclusion basés sur la présence d'autres diagnostics.

Un nombre minimum de symptômes est nécessaire pour qu'un diagnostic soit porté. Pour certains diagnostics, la présence de certains symptômes est obligatoire.

Le DSM-IV comporte cinq axes qui étudient respectivement :

- *Axe I* : les troubles cliniques : la pathologie psychiatrique
- *Axe II* : les troubles de la personnalité et le retard mental
- *Axe III* : troubles somatiques associés, les affections médicales générales
- *Axe IV* : les troubles psychosociaux et environnementaux
- *Axe V* : évaluation globale et fonctionnement

Pour ces raisons pratiques, nous nous sommes basés sur cet ouvrage international pour reprendre les statuts nosographiques des patients à leur sortie, selon les critères du DSM-IV. Dans notre étude nous nous intéresserons aux patients diagnostiqués Troubles bipolaires, selon les critères du DSM-IV (voir Annexe 1).

#### D. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE L'OMS

Le diagnostic de diabète repose sur la mise en évidence à deux reprises d'une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/l (7 mmol/l) et/ou d'une glycémie deux heures après HGPO supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) et/ou d'une glycémie supérieure ou égale à 2 g/l quelle que soit l'heure du prélèvement si elle s'accompagne de signes cliniques caractéristiques.

#### IV. MÉTHODE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Il s'agit d'une étude descriptive, les données ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS 130.

La moyenne et écart-type ont été déterminées pour les variables quantitatives et les fréquences et pourcentages ont été déterminées pour les variables qualitatives.

#### V. FAIBLESSES MÉTHODOLOGIQUES

Notre étude comprend des insuffisances et des limites parmi lesquelles :

- L'insuffisance de recul par rapport au début de l'étude.
- L'échantillon réduit de patients.

## **RÉSULTATS DE L'ÉTUDE**

### **I. VIGNETTES CLINIQUES**

#### **Cas n°1**

Mr B.A. âgé de **47 ans**, **marié** et **père** de trois enfants, **retraité en 1995**.

Il a été ramené par sa famille et admis le 23/10/07 en psychiatrie en urgence pour **état d'agitation** et **changement récent de comportement**: agressivité, désinhibition sexuelle, hyperphagie et réduction du besoin de sommeil.

L'examen psychiatrique a trouvé un patient instable, excité, familier et logorrhéique. Le diagnostic de **Trouble bipolaire I avec 1<sup>er</sup> épisode d'accès maniaque** a été retenu. Ce trouble a été stabilisé après une deux semaines grâce à la **prise en charge institutionnelle** et la mise en route d'un **traitement neuroleptique** classique: Haldol® et Nozinan®. Le sujet est devenu calme et adapté, son sommeil et son alimentation se sont normalisés.

Les **antécédents psychiatriques sont chargés**. Le patient était déjà suivi en psychiatrie à titre externe en **1993** pour troubles caractériels d'allure réactionnelle. Après cette consultation, il a été hospitalisé à deux reprises à l'HMIMV: en **1995** pour troubles de conduite d'aspect psychopathique avec **affect dépressif**, il est alors mis sous **antidépresseur** ; et en **2004** pour insomnie, irritabilité et conduite hétéro-agressive, le même diagnostic et le même schéma thérapeutique ont été retenus. Au cours de l'année **2006**, le malade a été hospitalisé à l'Hôpital Errazi pour **troubles psychotiques** ayant nécessité l'administration de neuroleptiques.

Lors de cette dernière hospitalisation à l'HMIMV, le bilan sanguin systématique a révélé d'une manière fortuite une **hyperglycémie à jeun** à 1,43 g/l. À cause de la persistance des troubles psychiatriques, le patient a été examiné sur place par un médecin interniste en présence du médecin psychiatre traitant. Un bilan de retentissement a été demandé et s'est révélé sans anomalies. Le patient a été mis sous régime diabétique sans nécessité de traitement médicamenteux et la glycémie s'est normalisée après quinze jours. Le diagnostic de **diabète non insulino-dépendant type 2** a été retenu.

Le patient a été mis sortant après une hospitalisation de **49 jours**. Il a été suivi après à une reprise puis **perdu de vue**. Le **suivi de son diabète n'est pas mentionné** sur le dossier médical.

## Cas n°2

Mr H.H. âgé de **39 ans**, **marié**, sans enfants, comptable, a été ramené par sa famille aux urgences puis a été hospitalisé le 07/03/07 en psychiatrie pour état d'agitation avec réduction du besoin de sommeil.

L'examen psychiatrique a trouvé un patient très agité et irritable. Il a également objectivé une logorrhée, des idées de grandeur, un déni de la maladie, des hallucinations et un délire à thème religieux. Le diagnostic de **Trouble bipolaire I, épisode maniaque isolé sévère avec caractéristiques psychotiques congruentes à l'humeur** a été posé. Le patient a été stabilisé après deux semaines grâce à la **prise en charge institutionnelle** et la mise en route d'un **traitement neuroleptique classique** : Haldol®, Largactil®, Nozinan®. Le sujet est devenu calme et adapté, son sommeil s'est normalisé.

Aucun antécédent psychopathologique n'a été noté. Sur le plan somatique, le patient est connu **épileptique** depuis 2000 et traité par Tégrétol®. D'autre part, il souffre d'un **diabète de type 1** depuis **2002**.

Par ailleurs, la glycémie capillaire était de 3g/l aux urgences, ce qui a nécessité la mise en place d'un schéma d'insulinothérapie. L'hémoglobine glycosylée était de 12,87%, ce qui signifie un **mauvais équilibre glycémique** au cours des 3 derniers mois. Le patient a bénéficié de deux consultations de médecine interne pendant son hospitalisation, l'interniste a demandé un bilan infectieux, qui s'est avéré normal, et la surveillance de la glycosurie et de l'acétonurie. Le schéma thérapeutique a été ajusté plusieurs fois en fonction du cycle glycémique. Le diabète n'a pu être équilibré qu'après **3 mois**, en raison du **non-respect du régime diététique**.

Le patient a été mis sortant après une hospitalisation de **85 jours**, sous Haldol®, Nozinan®, Tégrétol® et insuline. **Son suivi psychiatrique était irrégulier** et

l'observance thérapeutique mauvaise. Le suivi de son diabète a été assuré à sa sortie par l'endocrinologue.

### **Cas n°3**

Mr E.A., âgé de **48 ans**, **marié** et **père** de trois enfants, **retraité en 1995**, a été admis le 12/03/06 aux urgences, puis le lendemain en psychiatrie, pour changement de comportement, excitation psychomotrice et réduction du besoin de sommeil.

L'examen psychiatrique a trouvé un patient instable, excité, irritable, désinhibé, avec un contact familial, une logorrhée et une hétéro-agressivité. Le diagnostic de **Trouble bipolaire I avec épisode le plus récent maniaque** a été retenu. Ce trouble a été stabilisé après deux semaines grâce à la **prise en charge institutionnelle** et la mise en route d'un **traitement neuroleptique classique** avec Haldol®, Nozinan® et Largactil®, en association à un anticonvulsivant : Dépakine®. Le sujet est devenu calme, stable et adapté. Un neuroleptique retard, Piportil L4, a été instauré à sa sortie afin de s'assurer de l'observance thérapeutique.

**Les antécédents psychopathologiques sont lourds.** Le patient a présenté cinq **épisodes psychotiques aigus** similaires, à chaque fois traités par neuroleptiques classiques. D'abord en **1975**, ce qui a motivé son hospitalisation à Errazi, puis il a rechuté en **1977**. Il a été hospitalisé en **1987** à l'HMIMV pour bouffée délirante aiguë avec logorrhée, passage à l'acte médico-légal et idées de persécution, il a ensuite rechuté en **1989**, nécessitant une autre hospitalisation. Le patient a été hospitalisé une 3<sup>e</sup> fois à l'HMIMV en **1990** pour rechute psychotique avec dépression et idées suicidaires. Le diagnostic de **Psychose Maniaco-Dépressive** a été évoqué en **1995**, au cours du suivi régulier du sujet, il a alors été mis sous Largactil® et Tégrétol®, ce dernier ayant été prescrit pendant sept ans.

Le patient a présenté pendant un an avant son admission aux urgences un **syndrome polyuro-polydypsique** avec polyphagie, d'exacerbation récente. L'examen physique a trouvé des signes de déshydratation extracellulaire, sans acétone dans les urines, et le bilan a révélé une **glycémie à jeun de 6,21g/l** avec hyponatrémie et **hypoosmolarité**. Les

urgentistes ont alors mis en route une réhydratation, une insulinothérapie, un régime diabétique et une surveillance étroite par Dextro.

Durant l'hospitalisation en psychiatrie, un avis interniste a été demandé : le régime diététique et la surveillance ont été maintenus, l'insulinothérapie a été ajustée plusieurs fois en fonction des cycles glycémiques réguliers, et un bilan de retentissement a été demandé et n'a pas montré d'anomalies. Le diagnostic de **diabète de type 2** a été retenu. Le diabète a été stabilisé **sous insuline** après huit semaines.

Le patient a été mis sortant après une hospitalisation de **59 jours**. Le **suivi ultérieur était régulier**, avec une stabilisation des troubles psychiatriques, une bonne observance thérapeutique, et une normalisation de la glycémie sous insuline.

#### Cas n°4

Mr E.M., âgé de **44 ans**, **marié** et **père** de deux enfants, **retraité depuis 2007**, a été admis le 30/01/08 en psychiatrie pour épisode dépressif majeur émaillant l'évolution d'un Trouble bipolaire I.

L'examen psychiatrique a trouvé un patient inhibé, franchement dépressif avec fatigue, hypersomnie et idées suicidaires. Le diagnostic de **Trouble bipolaire I avec épisode le plus récent dépressif** a été retenu. Ce trouble a été stabilisé après une douzaine de jours grâce à la **prise en charge institutionnelle** et l'association d'un **antidépresseur** (Anafranil®), un **neuroleptique** (Nozinan®), un **anxiolytique** (Alpraz®) et un **thymorégulateur** (Dépakine Chrono®). L'épisode dépressif du sujet s'est amélioré et ses idées suicidaires ont disparu.

Les antécédents psychiatriques remontent à **février 2007**, le patient a été suivi en psychiatrie à titre externe pour **dépression**. Il a été hospitalisé pour la 1<sup>ère</sup> fois en **mai 2007** à l'HMIMV pour trouble du comportement fait de dépenses inconsidérées; le patient était familier, réticent, méfiant, irritable et agressif, il a présenté une humeur expansive, un déni de la maladie et des idées de persécution. Le diagnostic de **fureur maniaque avec délire dans le cadre d'un trouble bipolaire I** a été posé, et un

traitement neuroleptique classique a été mis en route : Haldol® et Nozinan®. Un thymorégulateur (Dépakine®) a été introduit 3 mois et demi après la sortie de l'hôpital.

À la 1<sup>ère</sup> hospitalisation, le bilan sanguin systématique a révélé d'une manière fortuite une **hyperglycémie à jeun** à 1,53 g/l. À cause de la persistance des troubles psychiatriques, le patient a été examiné sur place par un médecin interniste en présence du médecin psychiatre traitant. Un bilan de retentissement a été demandé et s'est révélé sans complications. Le patient a été mis sous **antidiabétique oral** (Amarel®) et régime diabétique, et la glycémie s'est normalisée après dix jours. Le diagnostic de **diabète non insulino-dépendant de type 2** a été retenu. Au début de la 2<sup>e</sup> hospitalisation, la glycémie à jeun était de 1,49 g/l, le diabète a été équilibré en une semaine.

Le patient a été mis sortant après une hospitalisation de **45 jours**. Il a été **suivi régulièrement** aussi bien sur le plan psychiatrique que sur le plan du diabète, avec une stabilisation de l'humeur et un contrôle satisfaisant du diabète.

### Cas n°5

Mr H.H. âgé de **28 ans**, **célibataire**, de père retraité et mère au foyer, 3<sup>e</sup> d'une fratrie de 5, infirmier.

Il a été ramené par son père et admis le 18/01/07 en psychiatrie en urgence pour trouble de l'humeur de nature dépressive avec menace de passage à l'acte suicidaire par défenestration.

L'examen psychiatrique a trouvé un patient calme, parlant peu, d'humeur triste. L'examen a également noté la présence d'un ralentissement psychomoteur et d'idées suicidaires. Le diagnostic de **Trouble bipolaire I avec épisode le plus récent dépressif** a été retenu. Ce trouble a été stabilisé après deux semaines grâce à la **prise en charge institutionnelle** et la mise en route d'un traitement psychotrope associant un **antipsychotique atypique** (Zyprexa®), un **neuroleptique conventionnel** (Nozinan®), un **antidépresseur** (Athymil®) et un **anxiolytique** (Temesta®).

**Les antécédents psychopathologiques remontent à 2002** par l'apparition de troubles du comportement faits de dépenses inconsidérées, indiscipline et conflits au travail, ce qui

a motivé la consultation. Le patient a alors été mis sous antidépresseur et anxiolytique. Sa 1<sup>ère</sup> hospitalisation a eu lieu en **2003**. Il a été admis pour agitation et logorrhée, méfiance, et acte médico-légal survenu quelques jours avant son hospitalisation.

Il a été traité par **neuroleptiques classiques** : Nozinan® et Largactil® ; le diagnostic d'accès maniaque a été posé. Un épisode similaire a nécessité une 2<sup>e</sup> hospitalisation en **2004** et la mise en route du même traitement. Quatre mois après la sortie, on note le début de prise de toxiques et l'introduction du **Zyprexa®**. En **2005**, il a été hospitalisé pour humeur dépressive, avec pleurs, anxiété, anorexie, insomnie et idées de persécution. Il a été stabilisé sous Zyprexa®, Zoloft® et Alpraz®.

En outre, le sujet est atteint d'un **diabète de type 1 de découverte fortuite en 2002**. À la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>e</sup> hospitalisation pour accès maniaque, le bilan a montré une **hyperglycémie**, et le diabète a été difficile à équilibrer malgré le régime diabétique et l'insulinothérapie. Un bilan de retentissement a été demandé et n'a trouvé aucune complication. Lors de la 3<sup>e</sup> hospitalisation pour accès dépressif, le patient a présenté des **hypoglycémies** nécessitant une réadaptation thérapeutique.

Après la sortie du patient de l'hôpital, **son suivi psychiatrique n'a pas été régulier**, alternant entre l'hôpital Errazi et l'HMIMV, avec une mauvaise observance thérapeutique. Par ailleurs, **son diabète n'a pas été contrôlé depuis début 2006**.

### **Cas n°6**

Mr E.M. âgé de **44 ans**, **marié** et **père** de deux enfants, **retraité depuis 2001**, a été admis le 4/06/07 aux urgences, puis en psychiatrie, pour prise en charge après un AVP avec traumatisme crânien.

L'examen psychiatrique a trouvé un patient calme, coopératif, avec crises de pleurs. Le patient avait été hospitalisé 4 jours auparavant pour accès hypomaniaque. L'AVP que le patient a vécu a déstabilisé ce trouble. Le diagnostic de **Trouble bipolaire I avec épisode le plus récent hypomaniaque** a été retenu. Ce trouble a été stabilisé après deux semaines grâce à la **prise en charge institutionnelle** et la mise en route d'un traitement

psychotrope associant un **thymorégulateur** (Tégréto<sup>l</sup>®) et un **neuroleptique classique** (Nozina<sup>n</sup>®).

**Les antécédents psychiatriques sont chargés.** Trois hospitalisations en **1989** ont été nécessaires pour **accès maniaques**. Le patient a été hospitalisé une 4<sup>e</sup> fois en **1990** pour **état dépressif** ayant bien évolué sous Anafrani<sup>l</sup>®, Nozina<sup>n</sup>® et Tranxène®. Une 5<sup>e</sup> hospitalisation a été nécessaire en **1991** devant un **accès maniaque**, le sujet a été mis sous Téralithe®, remplacé en 1996 par le Tégréto<sup>l</sup>®. Deux hospitalisations ont eu lieu en **1999**, l'une pour **manie délirante** et l'autre pour **épisode délirant fécond**, le traitement a associé Nozina<sup>n</sup>®, Haldol® et Tégréto<sup>l</sup>®. En **2004**, une 8<sup>e</sup> hospitalisation a été requise pour **état mixte** (Anafrani<sup>l</sup>®, Tranxène® et Imovane® ont été introduit pendant l'hospitalisation), puis deux autres hospitalisations pour **accès maniaque**. En **2007**, une 11<sup>e</sup> hospitalisation a été indiquée pour **accès hypomaniaque**, stabilisé sous Nozina<sup>n</sup>®, Haldol®, Dépakine chrono® et Anafrani<sup>l</sup>®. Au cours de la même année, deux autres hospitalisations ont suivi pour **accès maniaque**, mis sous Nozina<sup>n</sup>® et Tégréto<sup>l</sup>®, puis une autre pour **accès hypomaniaque**.

Durant la 8<sup>e</sup> hospitalisation (en 2004), le bilan sanguin systématique a montré une **hyperglycémie** à jeun de 1,71 g/l, qui a été confirmée 20 jours plus tard par une valeur de 2,62 g/l (à la 10<sup>e</sup> hospitalisation). Le patient n'a pu bénéficier d'une **consultation de médecine interne qu'en 2007** (11<sup>e</sup> hospitalisation), il a été mis sous régime diététique et antidiabétique oral (Amarel®) ; un bilan de retentissement et une surveillance par Labstix ont été préconisés. Le diagnostic de **diabète non insulino-dépendant de type 2** a été retenu. Au cours des hospitalisations ultérieures, le patient était toujours sous **Amarel®** mais son diabète était mal équilibré en raison du **non-respect du régime diabétique**. Le patient a été mis sortant après une hospitalisation de **16 jours**. Il a été **suivi régulièrement** après sa sortie. Le **suivi de son diabète n'est pas mentionné** sur le dossier médical.

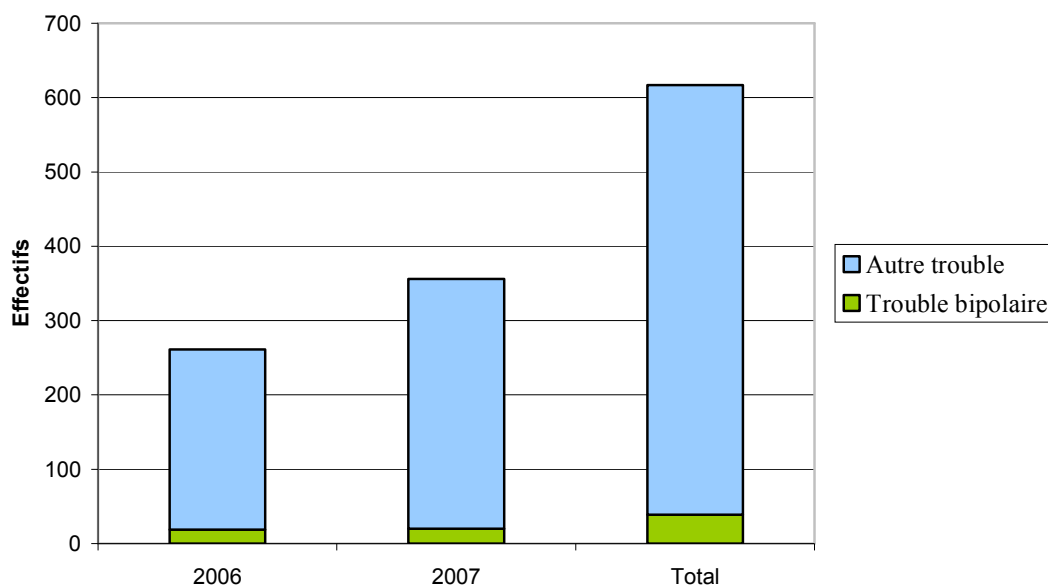
## II. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DU TROUBLE BIPOLAIRE DANS LE SERVICE DE PSYCHIATRIE

### A. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES GLOBALES DU TROUBLE BIPOLAIRE

Ci-dessous est présentée la place du trouble bipolaire parmi les hospitalisés 2006 – 2007 :

	Nombre total de patients	Trouble bipolaire	Autre trouble
2006	261	19	242
2007	356	20	336
<b>Total</b>	<b>617</b>	<b>39</b>	<b>578</b>

**Répartition des patients selon l'année et le motif d'hospitalisation**



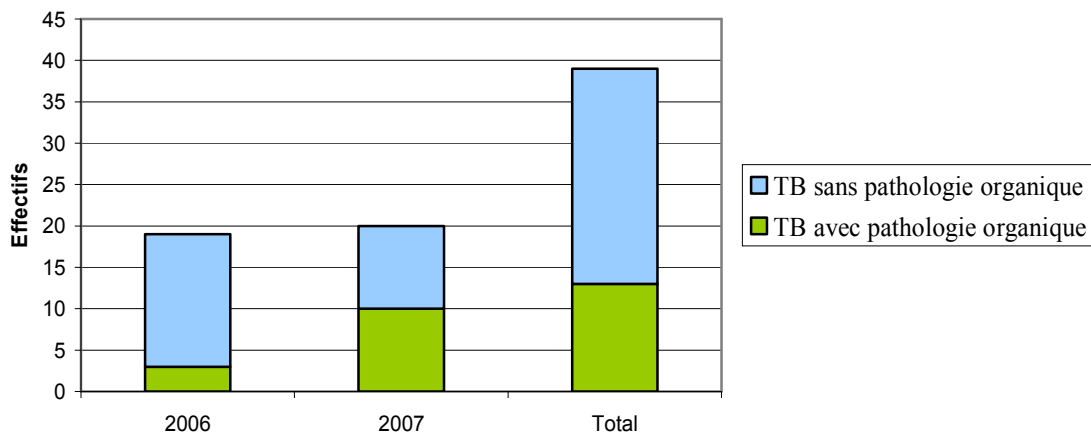
**Répartition graphique des patients selon l'année et le motif d'hospitalisation**

## B. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DES PATHOLOGIES ORGANIQUES DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE

### 1. Place des pathologies organiques associées au Trouble Bipolaire

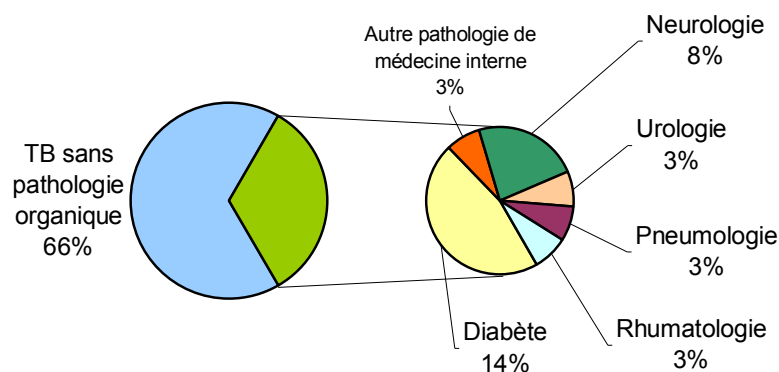
En 2006, parmi les 19 patients hospitalisés pour trouble bipolaire, 3 ont présenté une pathologie organique associée.

En 2007, parmi les 20 patients hospitalisés pour trouble bipolaire, 10 ont présenté une pathologie organique associée.



### **Association des pathologies organiques au trouble bipolaire selon l'année**

### 2. Répartition des pathologies organiques associées au Trouble Bipolaire



### **Répartition des pathologies organiques associées au trouble bipolaire**

*Note* : Les pourcentages indiqués ont été calculés par rapport au nombre total de patients hospitalisés pour trouble bipolaire en 2006 et/ou 2007.

Pathologies concernées :

- Neurologie : épilepsie temporale, neuro-syphilis, paralysie faciale périphérique
- Pneumologie : asthme
- Rhumatologie : goutte
- Urologie : dysfonction érectile
- Médecine interne : diabète, syphilis

### III. RÉSULTATS DE NOTRE SÉRIE

#### A. CARACTÉRISTIQUES SOCIODÉMOGRAPHIQUES

##### 1. Sexe

Tous les patients sont de sexe masculin.

##### 2. Age

La moyenne d'âge des 6 patients de la série est de 43,7 ans (écart-type de 6,9 ans).

Leur âge en 2009 est respectivement de 30, 41, 45, 46, 49 et 51 ans.

Age en 2009	%
- 40 ans	16.7%
40-50 ans	66.7%
+ 50 ans	16.7%
<b>Total</b>	<b>100%</b>

##### 3. Statut professionnel

Tous les patients sont militaires et 4 d'entre eux sont retraités :

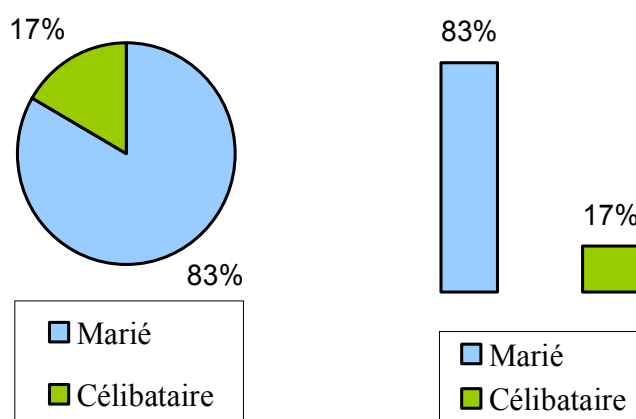
- 2 patients sont comptables
- 2 patients sont mécaniciens
- 1 patient est infirmier
- 1 patient ne possède pas de formation particulière

#### 4. Niveau d'études

50 % des patients ont effectué des études supérieures, tandis que l'autre moitié s'est arrêtée au cours du lycée ou du collège.

#### 5. Statut matrimonial

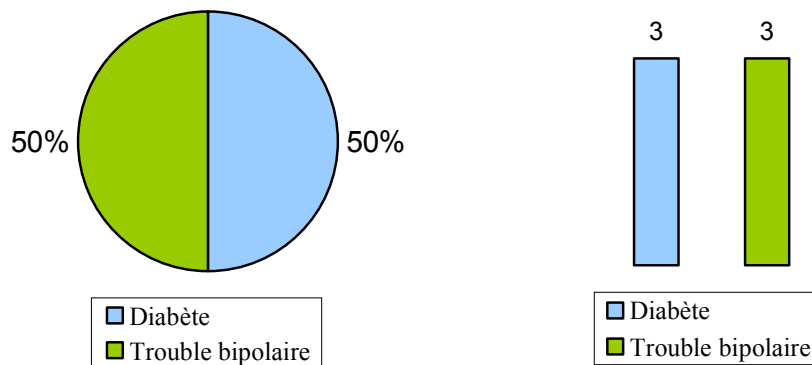
Parmi les 6 patients de la série, 5 sont mariés, et 1 est célibataire. Il est à noter que l'un des patients actuellement marié a connu un divorce.



**Répartition des patients selon le statut matrimonial**

### B. CHRONOLOGIE COMPARÉE DES DEUX PATHOLOGIES

- Le diabète a été diagnostiqué avant le trouble bipolaire dans 50% des cas
- Le diabète a été diagnostiqué après le trouble bipolaire dans 50% des cas



### Répartition des patients selon la pathologie apparue initialement

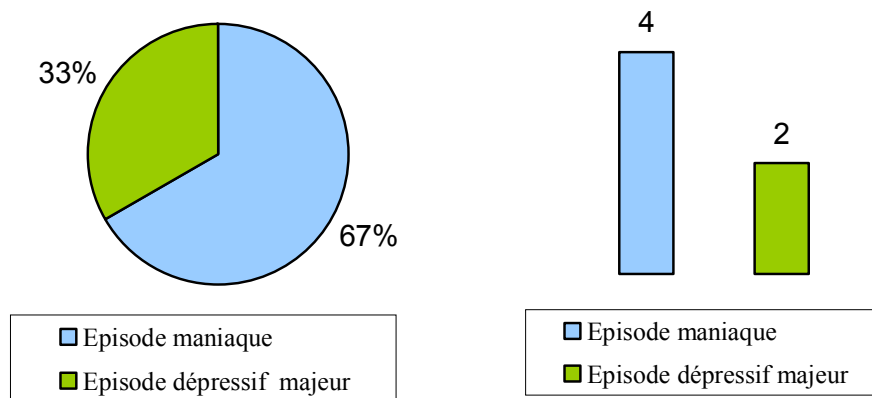
## C. CARACTÉRISTIQUES DU TROUBLE BIPOLAIRE

### 1. Caractéristiques des premiers épisodes thymiques

#### *a. Nature du premier épisode thymique*

Dans notre étude,

- 4 patients ont débuté leur trouble bipolaire par un épisode maniaque
- 2 patients ont débuté leur trouble bipolaire par un épisode dépressif majeur



### Répartition des patients selon la nature du premier épisode thymique

### *b. Age au premier épisode thymique*

La moyenne d'âge de la survenue du premier épisode est de 35 ans.

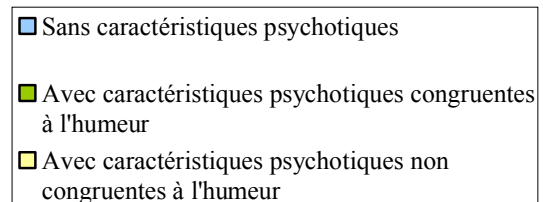
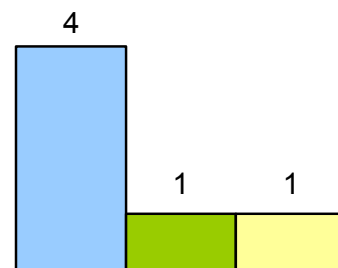
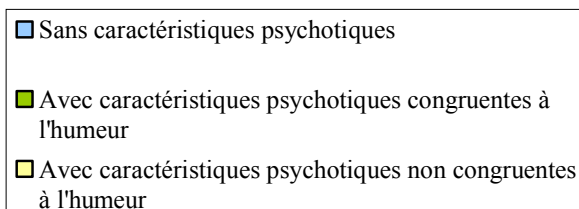
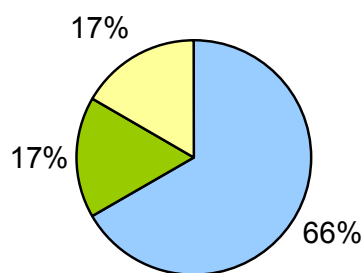
L'âge des patients au premier épisode thymique du trouble bipolaire est respectivement de : 47 ans, 39 ans, 32 ans, 43 ans, 24 ans, 26 ans.

Age au 1 <sup>er</sup> épisode	%
vers 25 ans	33,3%
vers 30 ans	16.7%
vers 40 ans et plus	50%
<b>Total</b>	<b>100%</b>

### *c. Premier épisode maniaque*

Concernant les caractéristiques cliniques du premier épisode maniaque,

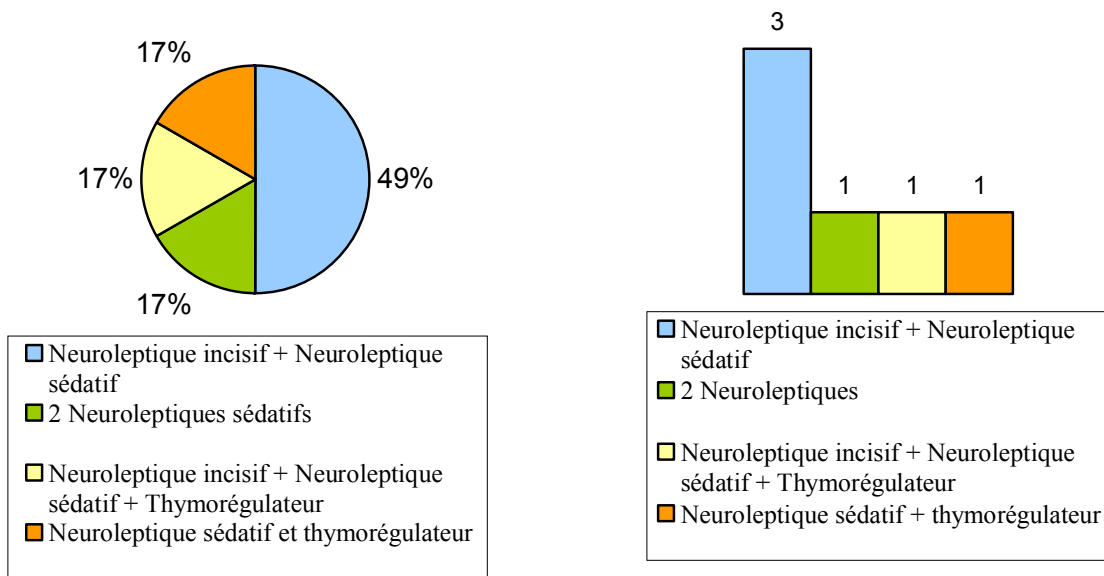
- 4 patients ont présenté un épisode maniaque sans caractéristiques psychotiques
- 1 patient a présenté un épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques congruentes à l'humeur
- 1 patient a présenté un épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques non congruentes à l'humeur



### **Répartition des patients selon le premier épisode maniaque**

Sur le plan thérapeutique,

- 3 patients ont été traités par un neuroleptique incisif (Haldol®) et un neuroleptique sédatif (Nozinan®)
- 1 patient a été traité par deux neuroleptiques sédatifs (Nozinan® et Largactil®)
- 1 patient a été traité par un neuroleptique incisif (Haldol®), un neuroleptique sédatif (Nozinan®) et un thymorégulateur (Tégréto1®)
- 1 patient a bénéficié de l'association d'un neuroleptique sédatif (Largactil®) et d'un thymorégulateur (Tégréto1®).

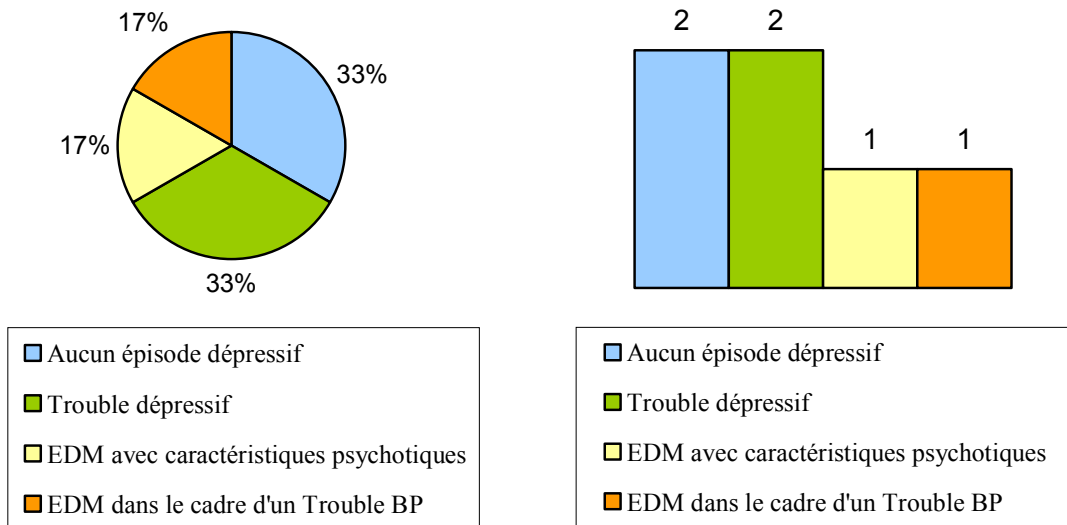


## Répartition des patients selon le traitement administré lors du 1<sup>er</sup> épisode maniaque

### d. Premier épisode dépressif

Concernant les caractéristiques cliniques et le diagnostic du premier épisode dépressif,

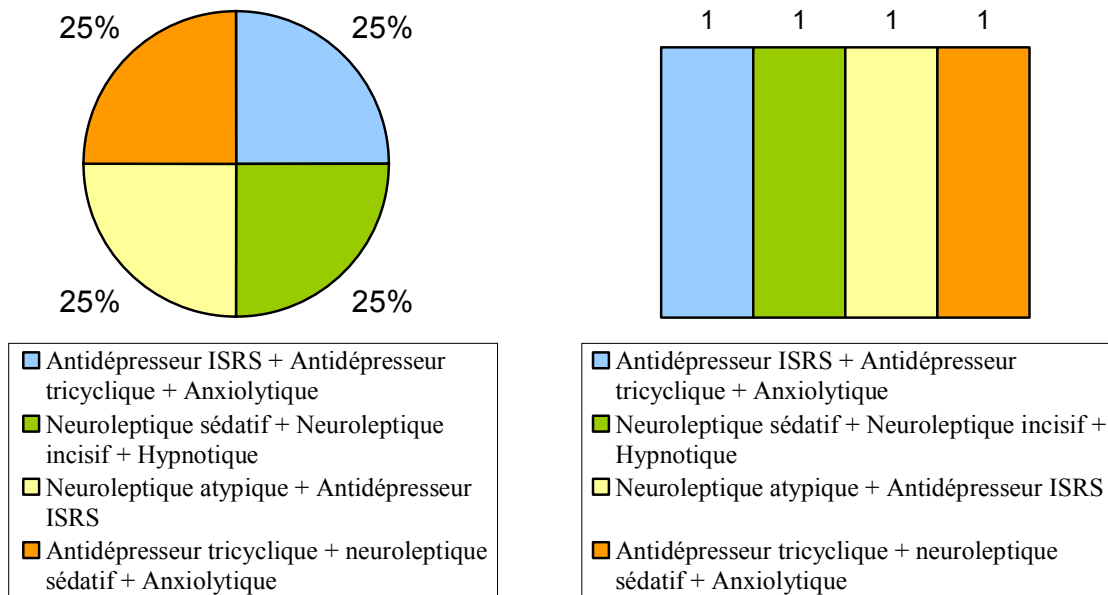
- 2 patients n'ont pas présenté d'épisode dépressif jusqu'à présent.
- 2 patients ont reçu le diagnostic de trouble dépressif
- 1 patient a reçu le diagnostic d'épisode dépressif majeur avec caractéristiques psychotiques non congruentes à l'humeur émaillant l'évolution d'un trouble bipolaire
- 1 patient a reçu le diagnostic d'épisode dépressif majeur avec caractéristiques psychotiques.



### Répartition des patients selon la nature du 1<sup>er</sup> épisode dépressif

Les patients ayant présenté un premier épisode dépressif ont été traités comme suit :

- 1 patient a reçu un antidépresseur ISRS (Fluctine®), un antidépresseur tricyclique (Ludiomil®) et un anxiolytique (Zepam®)
- 1 patient a été traité par neuroleptique sédatif (Nozinan® et Largactil®), neuroleptique incisif (Haldol®) et hypnotique (Stilnox®)
- 1 patient a bénéficié d'un neuroleptique atypique (Zyprexa®) et d'un antidépresseur ISRS (Zoloft®)
- 1 patient a été traité par antidépresseur tricyclique (Anafranil®), neuroleptique sédatif (Nozinan®) et anxiolytique (Tranxène®).

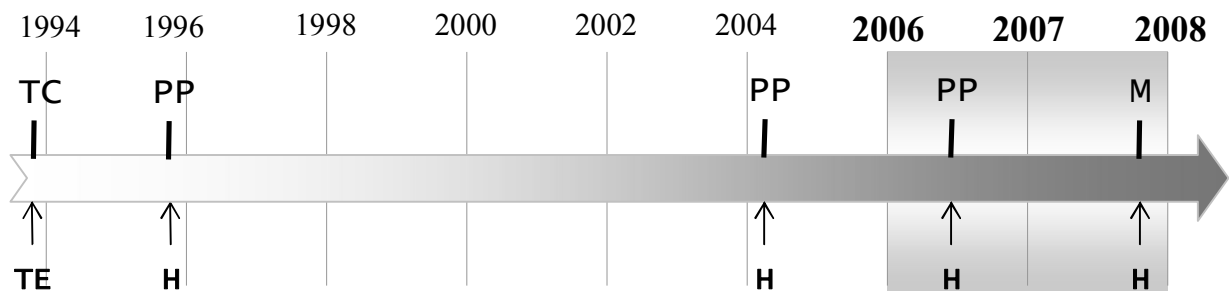


**Répartition des patients selon le traitement administré lors du 1<sup>er</sup> épisode dépressif**

2. Modalités évolutives des épisodes thymiques de nos cas cliniques

**Cas n°1**

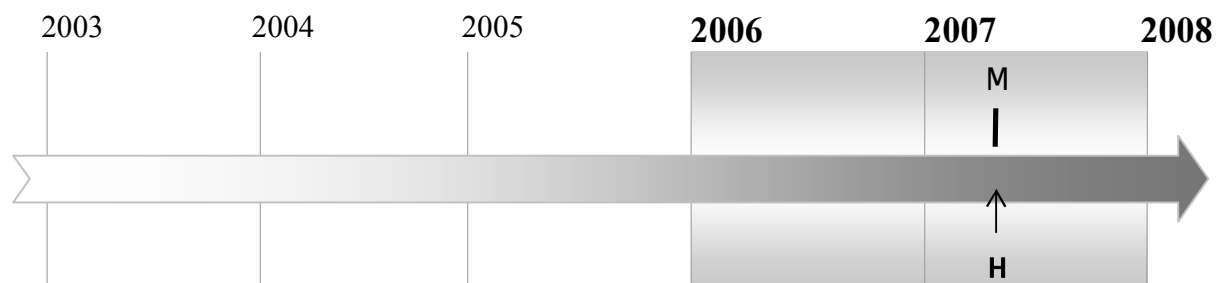
- Schéma illustratif :



- Nombre d'épisodes thymiques : 1 épisode maniaque
- Evolution longitudinale : ne peut être jugée sur un seul épisode
- Episodes thymiques durant notre période d'étude : 1 épisode maniaque sans caractéristiques psychotiques

**Cas n°2**

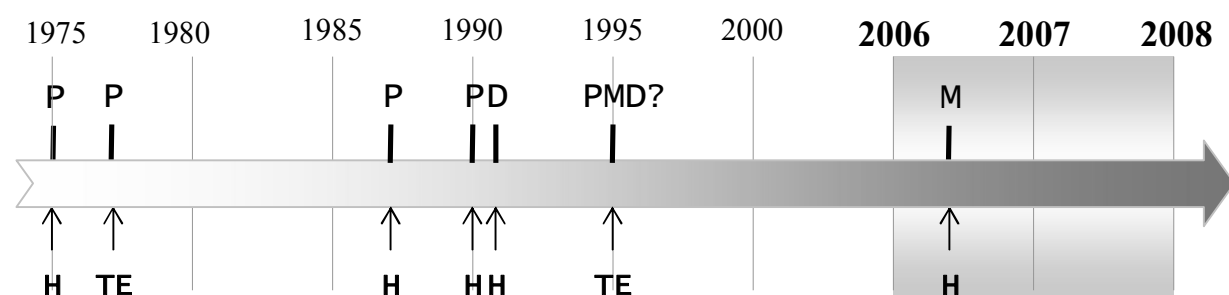
- Schéma illustratif :



- Nombre d'épisodes thymiques : 1 épisode maniaque
- Evolution longitudinale : ne peut être jugée sur un seul épisode
- Episodes thymiques durant notre période d'étude : 1 épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques congruentes à l'humeur

**Cas n°3**

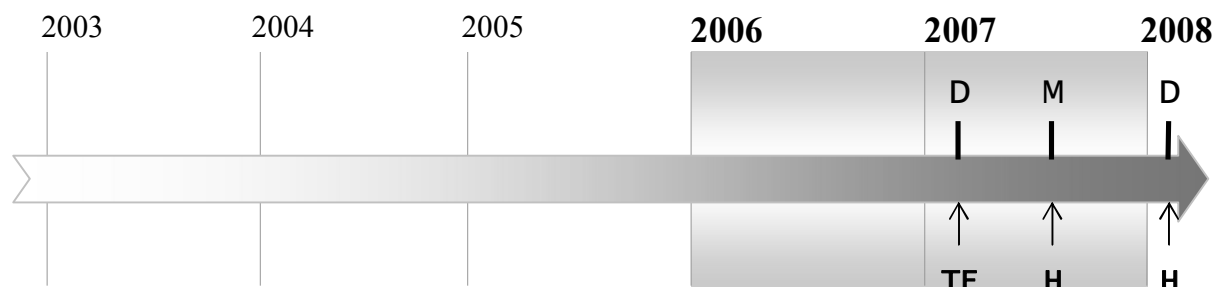
- Schéma illustratif :



- Nombre d'épisodes thymiques : 1 épisode dépressif et 1 épisode maniaque
- Evolution longitudinale : Dépression-Manie-Intervalle libre avec épisode le plus récent maniaque
- Episodes thymiques durant notre période d'étude : 1 épisode maniaque sans caractéristiques psychotiques

**Cas n°4**

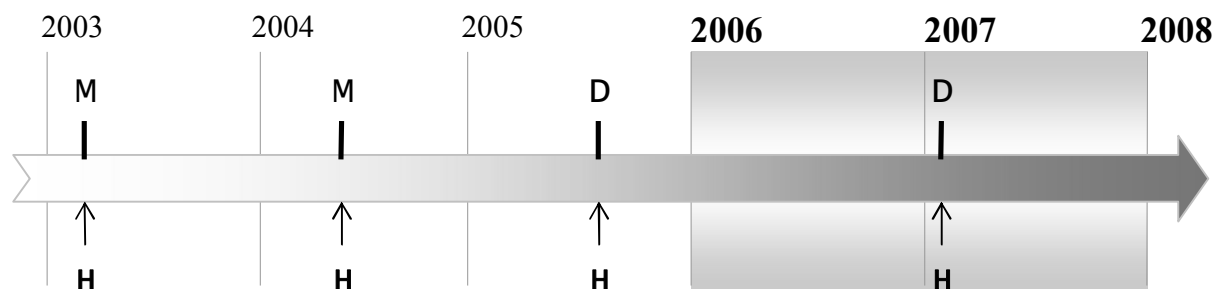
- Schéma illustratif :



- Nombre d'épisodes thymiques : 1 épisode dépressif et 1 épisode maniaque
- Evolution longitudinale : Dépression-Manie-Intervalle libre avec épisode le plus récent dépressif
- Episodes thymiques durant notre période d'étude : 1 épisode dépressif majeur et 1 épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques non congruentes à l'humeur

**Cas n°5**

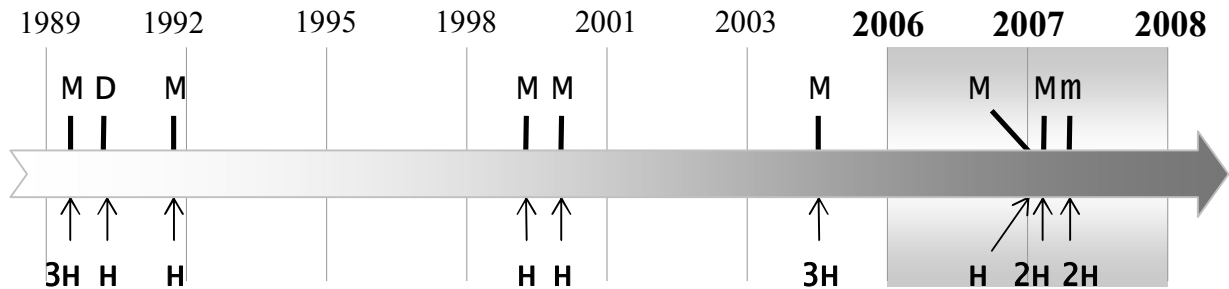
- Schéma illustratif :



- Nombre d'épisodes thymiques : 2 épisodes maniaques et 2 épisodes dépressifs
- Evolution longitudinale : évolution indéterminée avec épisode le plus récent dépressif
- Episodes thymiques durant notre période d'étude : 1 épisode dépressif majeur

**Cas n°6**

- Schéma illustratif :



- Nombre d'épisodes thymiques : 6 épisodes maniaques, 1 épisode dépressif et 1 épisode hypomaniaque
- Evolution longitudinale : évolution indéterminée avec épisode le plus récent hypomaniaque
- Episodes thymiques durant notre période d'étude : 1 épisode maniaque sans caractéristiques psychotiques et 1 épisode hypomaniaque

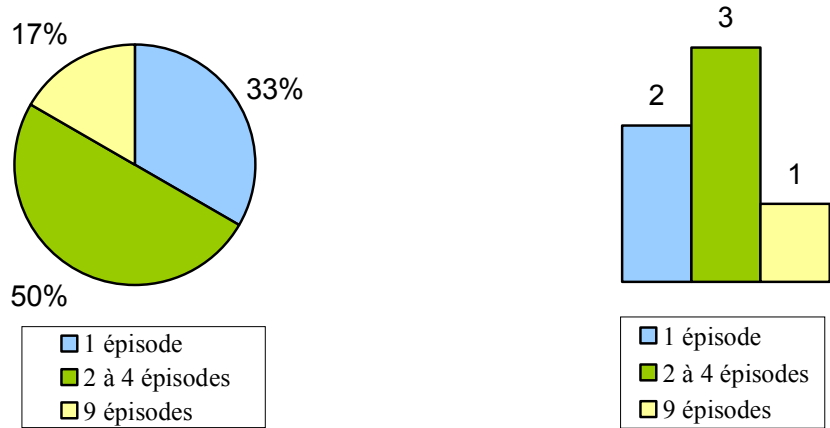
**Légende :**

<b>M</b>	Episode maniaque
<b>m</b>	Episode hypomaniaque
<b>D</b>	Episode dépressif
<b>P</b>	Episode psychotique aigu (à type de bouffées délirantes)
<b>PMD?</b>	Suspicion de psychose maniaco-dépressive
<b>PP</b>	Personnalité psychopathique
<b>TC</b>	Troubles caractériels avec crises névropathiques
<b>xH</b>	Nombre x d'hospitalisations (1 par défaut)
<b>TE</b>	Consultation à titre externe

**3. Nombre total des épisodes thymiques**

Sur l'ensemble des patients de notre série, 20 épisodes thymiques sont survenus au cours de l'évolution de leur trouble bipolaire selon les données des dossiers médicaux.

- 2 patients ont présenté 1 épisodes thymiques
- 3 patients ont présenté 2 à 4 épisodes thymiques
- 1 patient a présenté 9 épisodes thymiques.

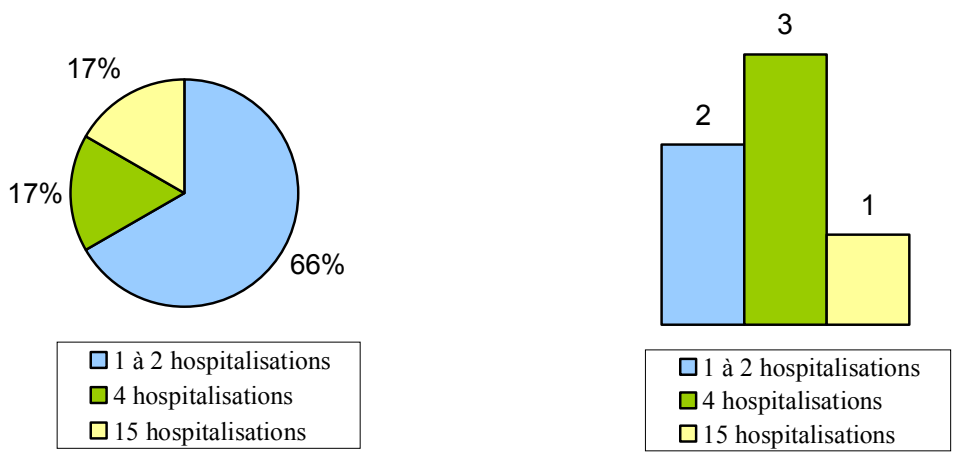


**Répartition des patients selon le nombre total d'épisodes**

4. Nombre total d'hospitalisations

Le nombre total d'hospitalisations pour trouble bipolaire des patients de notre série est de 25 hospitalisations. Ce nombre varie selon les patients :

- 4 patients ont été hospitalisés 1 à 2 fois
- 1 patient a été hospitalisé 4 fois
- 1 patient a été hospitalisé 15 fois.

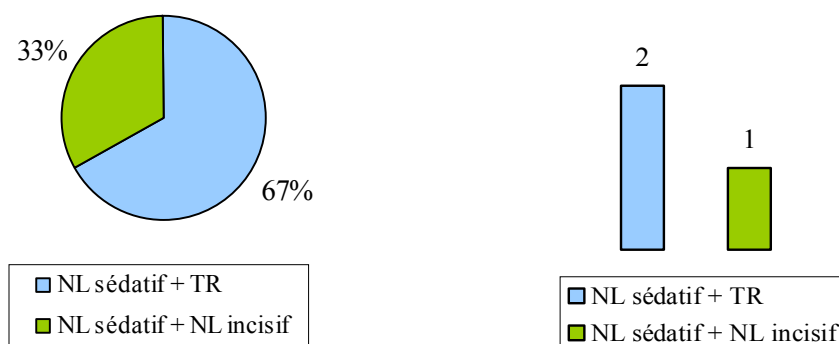


**Répartition des patients selon le nombre total d'hospitalisations**

## 5. Traitements administrés à l'hospitalisation durant la période de notre étude

### a. *Episodes maniaques sans caractéristiques psychotiques (3) :*

- 2 épisodes ont été traités par neuroleptique sédatif et thymorégulateur (pour l'un : Nozinan® et Tégrétol®, pour l'autre : Piportil®, Largactil® et Dépakine®)
- 1 épisode a été traité par neuroleptique sédatif (Nozinan®) et neuroleptique incisif (Haldol®)



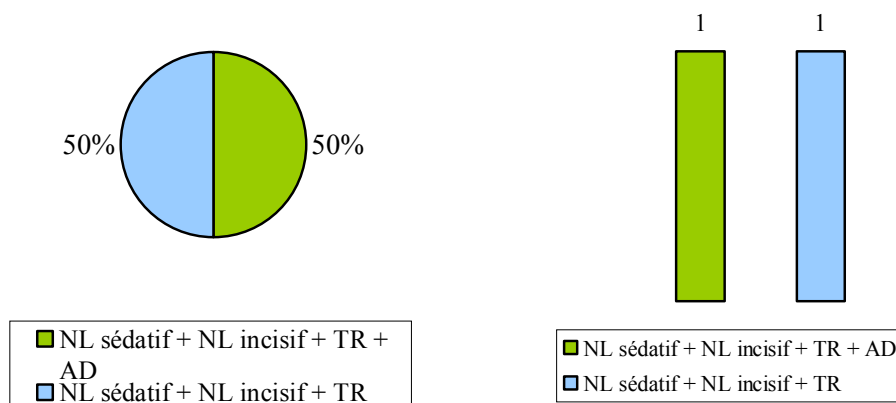
### Répartition des traitements administrés au cours des épisodes maniaques sans caractéristiques psychotiques

### b. *Episodes maniaques avec caractéristiques psychotiques (2) :*

Le traitement repose sur un neuroleptique incisif (Haldol®) associé à un neuroleptique sédatif (Nozinan®) dans les 2 épisodes, avec l'ajout ultérieur d'un thymorégulateur (Dépakine®) pour l'un des 2 épisodes.

### c. *Episodes hypomaniaques (2) :*

- l'un des épisodes a été traité par association de neuroleptiques sédatif (Nozinan®) et incisif (Haldol®), avec thymorégulateur (Dépakine®) et antidépresseur (Anafranil®)
- l'autre épisode a été traité par association de neuroleptiques sédatif (Nozinan®) et incisif (Haldol®), avec thymorégulateur (Tégrétol®)

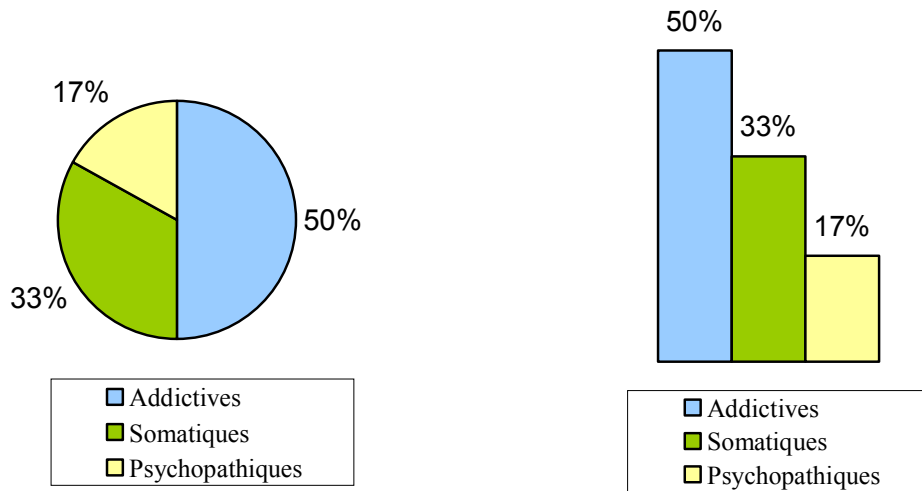


### Répartition des traitements administrés au cours des épisodes hypomaniaques

*d. Episode dépressif majeur (1) :* la phase aiguë a été traitée par association d'un neuroleptique atypique (Zyprexa®), d'un neuroleptique sédatif (Nozinan®) et d'un antidépresseur (Athymil®). Le traitement préventif a ensuite associé le même antipsychotique atypique à un thymorégulateur (Dépakine®).

### 6. Comorbidités

- 50% des comorbidités présentées par les patients sont addictives
- 33% des comorbidités sont somatiques (épilepsie et goutte)
- 17% des comorbidités sont un trouble de la personnalité, de type psychopathique

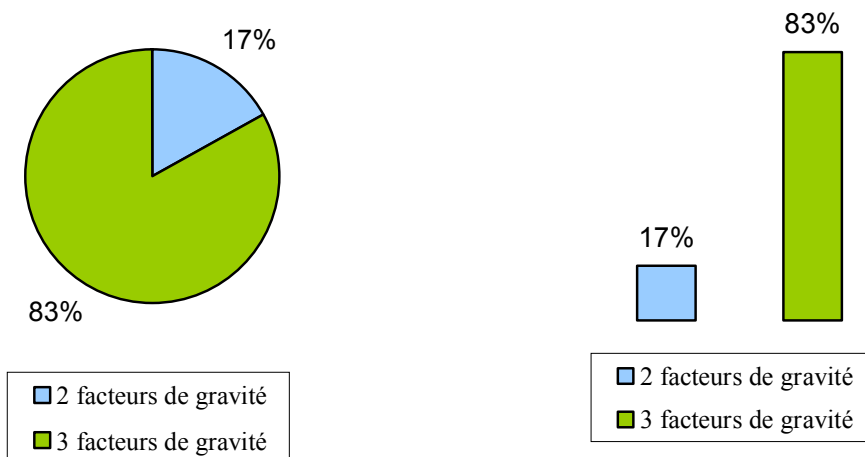


**Répartition des comorbidités observées**

7. Facteurs de gravité (en dehors du diabète)

*a. Nombre de facteurs de gravité :*

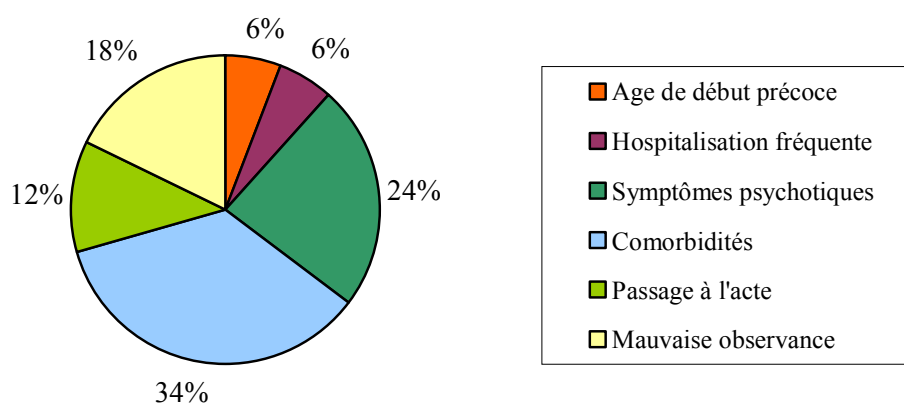
- 83% des patients ont 3 facteurs de gravité
- 17% des patients ont 2 facteurs de gravité



**Répartition selon le nombre de facteurs de gravité**

***b. L'ensemble des facteurs de gravité observés sont répartis selon les types suivants :***

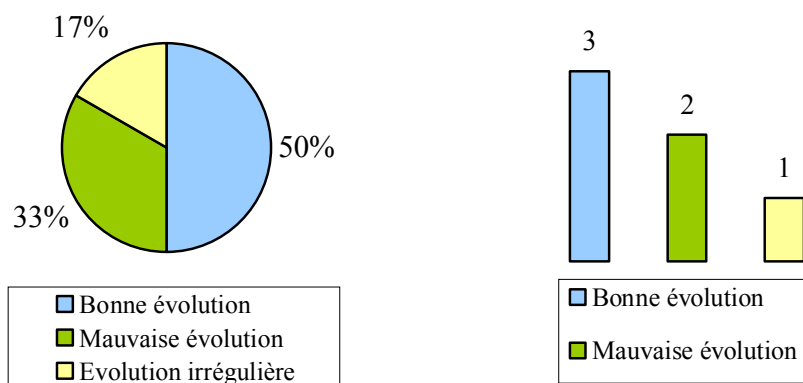
- Age de début précoce : 6%
- Hospitalisations fréquentes : 6%
- Symptômes psychotiques : 23,5%
- Comorbidités : 35%
- Passage à l'acte : 12%
- Mauvaise observance : 17,5%



**Répartition de l'ensemble des facteurs aggravants selon leur type**

**8. Evolution et suivi**

- 33% des patients présentent une bonne évolution : avec une bonne stabilisation des troubles de l'humeur, une bonne observance thérapeutique et un suivi régulier
- 50% des patients présentent une évolution irrégulière : avec une bonne stabilisation des troubles de l'humeur, mais une observance aléatoire et un suivi irrégulier
- 17% des patients présentent une mauvaise évolution : avec une mauvaise stabilisation de l'humeur, une mauvaise observance et un suivi irrégulier.



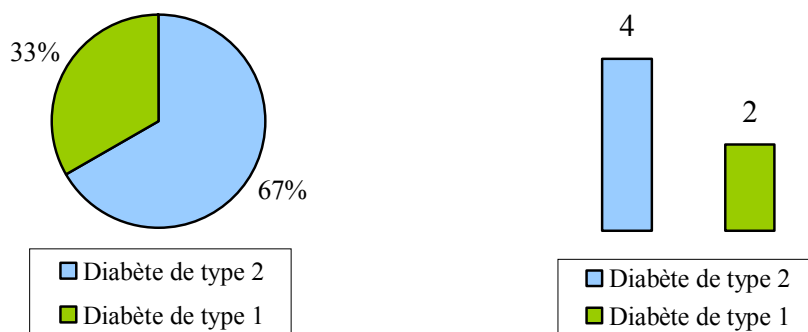
**Répartition des patients selon leur évolution**

## D. CARACTÉRISTIQUES DU DIABÈTE

### 1. Type de diabète

- 67% des patients présentent un diabète de type 2

- 33% des patients présentent un diabète de type 1

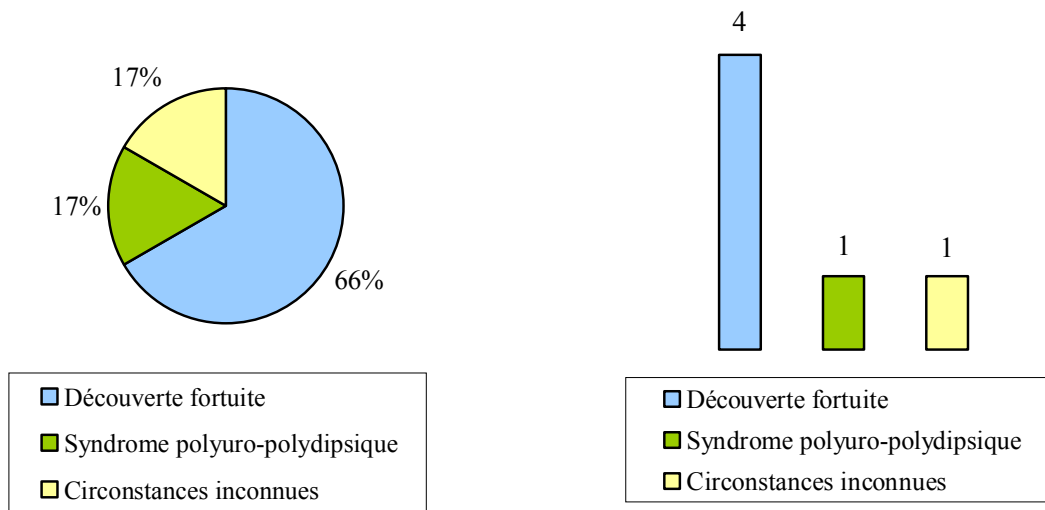


**Répartition des patients selon le type de diabète**

## 2. Circonstances de découverte

Les circonstances de découverte du diabète varient selon les patients :

- Découverte fortuite dans 66% des cas
- Syndrome polyuro-polydipsique dans 17% des cas
- Inconnues (manque de données) dans 17% des cas



### **Répartition des patients selon les différentes circonstances de découverte**

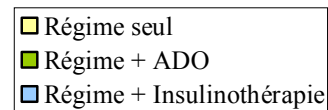
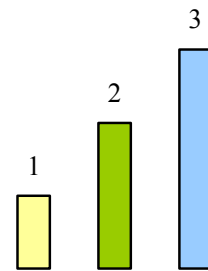
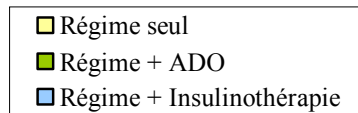
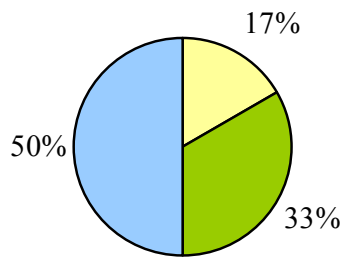
## 3. Complications aiguës et chroniques

Aucun des 6 cas de notre étude n'a présenté de complication, aiguë ou chronique, après la découverte de son diabète.

## 4. Traitement administré

Tous les patients de l'étude ont été mis sous régime diabétique, auquel a été ajouté selon le cas un antidiabétique oral ou une insulinothérapie.

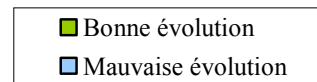
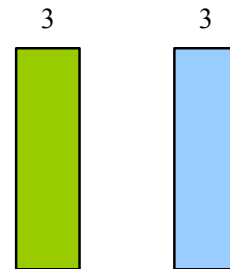
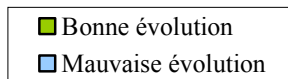
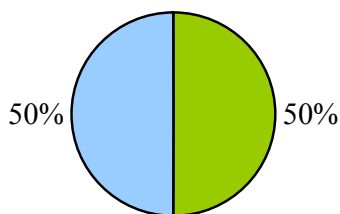
- 1 patient est sous régime seul
- 2 patients ont été mis sous régime et antidiabétique oral (Amarel®)
- 3 patients ont été mis sous régime et insulinothérapie



### Répartition des patients selon le type de traitement

#### 5. Evolution et suivi

- Chez la moitié des patients, l'observance thérapeutique est mauvaise, le suivi irrégulier et le diabète déséquilibré.
- Chez les 3 autres patients, on note une bonne observance thérapeutique, un suivi régulier et un diabète équilibré.



### Répartition des patients selon leur évolution clinique

## **ANALYSE ET DISCUSSION**

Les patients hospitalisés pour trouble bipolaire représentaient 6,3% de l'ensemble des hospitalisations des années 2006 et 2007 dans le service de psychiatrie de l'HMIMV. La majorité de ces troubles bipolaires sont de type I. Notre travail consiste à reconnaître les troubles bipolaires associés à une pathologie somatique, en particulier le diabète. Nous répondrons aux questions posées au début de notre étude :

- **Quelles sont les données actuelles concernant les liens entre les deux maladies ?**
- **Quel est le retentissement clinique et évolutif de l'une sur l'autre ?**
- **Quelles sont les précautions à prendre et les particularités de la prise en charge thérapeutique en cas de trouble bipolaire chez un diabétique ?**

Nous exposerons dans un premier temps la revue de la littérature concernant nos trois questions. Dans un second temps, nous analyserons et discuterons les résultats de notre série par rapport aux données actuelles de la littérature.

Le service de psychiatrie est une formation universitaire située au sein d'un hôpital général. Il occupe une place essentielle notamment par le biais de la psychiatrie de liaison qui élargit son champ d'activité aux autres services. La psychiatrie de liaison permet de prendre en charge des malades dans leur globalité physique et psychique ; certains des patients de notre série ont d'ailleurs pu bénéficier des avantages de cette pratique.

Les résultats de notre étude ne sont pas comparés à la revue de littérature et ne sont pas traduits en pourcentage car, selon les recommandations du LBRCE le nombre de cas de notre série étant limité à 6, toute comparaison avec la revue de littérature se trouve non significative. De même, la traduction de nos chiffres en pourcentages n'a pas été faite vu le faible recrutement de notre série. Notre étude n'aura qu'un rôle illustratif par rapport aux données de la littérature.

## I. REVUE DE LA LITTÉRATURE

### A. LIENS ENTRE LE TROUBLE BIPOLAIRE ET LE DIABÈTE

D'une part, nous présenterons les liens épidémiologiques entre troubles psychiatriques et maladies organiques en général, puis entre trouble bipolaire et diabète en particulier. D'autre part, nous exposerons les liens étiopathogéniques entre ces deux pathologies ; différentes hypothèses font intervenir le mode de vie et l'environnement, la génétique, la physiopathologie, la neuro-anatomopathologie et le traitement.

#### 1. Données épidémiologiques

##### *a. Troubles psychiatriques et maladies organiques*

Il arrive souvent que les troubles psychiatriques soient intriqués avec des affections organiques. Les carences diagnostiques et thérapeutiques chez les patients présentant ce type de « double » pathologie ne sont pas rares. Ces insuffisances ont plusieurs causes, notamment un certain « cloisonnement » des pratiques psychiatriques et médicales, ne favorisant pas la double prise en charge que ces patients nécessiteraient. Les psychiatres ne procèdent que rarement à l'examen physique de leur patient et peuvent être tentés d'expliquer les symptômes physiques par la psychopathologie. Les somaticiens ne sont pas toujours prêts à consacrer le temps nécessaire à ces patients souvent complexes, et qui suscitent un sentiment d'incompréhension ou de crainte [74].

La nature des liens entre pathologies psychiatriques et problèmes somatiques peut être expliquée par 4 hypothèses :

- coïncidence, sans lien causal entre les deux maladies ;
- cause commune aux deux pathologies ;
- pathologie psychiatrique augmentant le risque d'affection organique ;
- trouble psychiatrique dû à une maladie somatique.

Malgré ces hypothèses tranchées, le clinicien est le plus souvent confronté à une association des deux types de pathologies où les liens de causalité sont plutôt circulaires que linéaires [75].

- ***Affections organiques dans les pathologies psychiatriques :***

Il a été prouvé qu'il existait une plus grande fréquence de maladies somatiques chez les patients psychiatriques que dans la population générale. Cette comorbidité n'est pas associée à une pathologie psychiatrique en particulier, ni au sexe. En revanche, et comme on peut s'y attendre, elle augmente avec l'âge. Cette surreprésentation des troubles somatiques chez les patients psychiatriques reste en partie inexplicée. On a pu avancer une vulnérabilité biologique particulière induite par la maladie mentale, et l'existence de nombreux facteurs de risques intermédiaires, au premier rang desquels l'alcoolisme et la toxicomanie.

Entre 30 et 40 % des patients consultants ou hospitalisés en psychiatrie sont porteurs d'une maladie somatique active, s'exprimant par des symptômes physiques, et nécessitant des soins et un suivi médical. Fait capital, dans la moitié des cas, les patients psychiatriques négligent leurs symptômes somatiques et ne se préoccupent pas de les soigner. C'est pourquoi, chez ces patients, les pathologies somatiques sont souvent découvertes fortuitement, à l'occasion d'un bilan systématique [74].

- ***Troubles de l'humeur dans les maladies somatiques*** (voir Annexe 3)

La prévalence des troubles de l'humeur est plus élevée chez les personnes atteintes d'une maladie physique chronique comparativement aux personnes ne souffrant pas d'une telle maladie. Ces troubles augmentent le degré d'incapacité associé à l'affection physique et exercent un effet défavorable sur l'évolution de cette dernière, contribuant ainsi aux difficultés professionnelles, à une perturbation des relations familiales et interpersonnelles, à un mauvais état de santé et au suicide. Les personnes qui éprouvent des problèmes de santé physique sont souvent en proie à l'anxiété ou à la dépression, ce qui influence leur réponse au traitement. D'autre part, les personnes atteintes d'une

maladie mentale peuvent présenter des symptômes physiques et des maladies, tels que la perte de poids et les perturbations biologiques associées aux troubles de l'alimentation.

Sur le plan national, les troubles de l'humeur concomitants peuvent influencer de façon défavorable sur l'économie en entraînant une diminution de la productivité et une augmentation des coûts des soins de santé.

Le sous-traitement des troubles de l'humeur, dont on a largement fait état, amplifie et renforce les répercussions défavorables de ces troubles sur la vie des sujets atteints d'une maladie physique et sur la société dans son ensemble. Bien que des interventions efficaces pour le traitement des troubles de l'humeur soient offertes, la plupart des personnes qui en souffrent ne consultent pas un professionnel de la santé [76].

#### ***b. Prévalence du Trouble Bipolaire chez les patients diabétiques***

Une fréquence plus importante du trouble bipolaire chez les sujets diabétiques a été démontrée [77]. Les études épidémiologiques constatent une prévalence plus élevée des troubles psychiatriques chez les diabétiques que dans la population générale [78]. Lustman et al. ont trouvé une prévalence de 5,3% pour la manie chez les patients souffrant de diabète de type 2, ce qui est nettement plus élevé que la prévalence vie du trouble bipolaire dans la population générale, qui est classiquement estimée à 1% [77].

En outre, le diabète de type 1 est souvent évoqué comme facteur de risque des troubles psychopathologiques [79].

#### ***c. Prévalence du Diabète chez les patients bipolaires***

Il semble exister un lien réciproque entre les troubles thymiques et psychotiques et le diabète de type 2. Le lien est surtout renforcé par le pourcentage disproportionné de personnes atteintes d'un trouble thymique ainsi que d'un diabète de type 2 [80]. La relation entre le diabète sucré et la dépression est mieux connue et documentée que l'association entre le diabète et le trouble bipolaire. En effet, les données de la littérature révèlent une prévalence élevée de la dépression chez les diabétiques, sans qu'un lien de causalité direct ne soit établi. La fréquence des troubles dépressifs est 2 à 3 fois plus

élevée chez les diabétiques que chez les non-diabétiques. Des études ont également trouvé que la dépression augmente le risque de diabète. Eaton a révélé que l'existence d'un syndrome dépressif majeur induit un risque relatif  $\times 2,23$  de survenue du diabète, l'augmentation du risque persistant après la prise en compte des facteurs démographiques, sanitaires et sociaux, des autres pathologies psychiatriques, et du poids [75,81]. Relativement peu d'études se sont penchées sur l'association du diabète au trouble bipolaire. Malgré le nombre limité de ces études, leurs résultats sont significatifs et elles montrent que le risque de diabète de type 1 ou de type 2 est plus important chez des patients bipolaires.

### *i. Diabète de Type 2*

Plusieurs auteurs rapportent qu'il existe une comorbidité importante entre les troubles caractérisés de l'humeur, les troubles bipolaires en particulier, et le diabète de type 2. La perturbation de la régulation glycémique chez les patients présentant une affection psychiatrique est connue depuis le début du XX<sup>e</sup> siècle, impliquant des taux élevés d'intolérance au glucose, de résistance à l'insuline et de diabète sucré franc [9,80,82,83,84]. Gildea et al. (1943) ont rapporté des valeurs augmentées au test de tolérance au glucose après l'administration orale de dextrose à 30 sujets manico-dépressifs. Deux autres études ont également trouvé des anomalies de la régulation glycémique chez les patients manico-dépressifs ; Van der Velde et Gordon (1969) ont rendu compte de la fréquence élevée des résultats anormaux au test de tolérance au glucose chez les patients maniaques comparé aux schizophrènes [83].

Toutefois, la première étude qui s'est penché sur la prévalence du diabète sucré chez les patients manico-dépressifs n'est apparue qu'en 1980 ; elle a été suivie plus tard par quatre autres travaux. Les cinq études ont trouvé un taux élevé de diabète sucré chez les patients bipolaires [77].

- Lilliker (1980) a révélé une prévalence de 10% du diabète sucré chez 203 patients manico-dépressifs, alors que la prévalence escomptée pour l'échantillon était de 2% [77,80,82,83].

- L'étude menée par Cassidy et al. (1999), portant sur 345 patients bipolaires hospitalisés, a estimé la prévalence du diabète de type 2 chez les patients souffrant de troubles bipolaires à 9,9% [9,77,80,82,83,85] alors qu'elle n'est que de 3,4% dans la population générale [9,83,85].
- Dans un échantillon réduit de 53 patients, Regenold et al. (2002) ont trouvé que 26% des patients atteints de trouble bipolaire I étaient diabétiques, alors que le taux attendu était de 13%. L'âge moyen des sujets de cette étude était plus avancé que dans les études réalisées par Lilliker et Cassidy et al., ce qui explique les taux plus élevés de diabète (y compris les taux escomptés) [77].
- L'étude menée par Ruzickova et al. (2003) a trouvé une prévalence du diabète sucré de 11,7% dans un échantillon de 222 patients bipolaires [77].
- Une étude transversale réalisée par Kilbourne et al. (2004) a évalué la prévalence du diabète à 17,2% dans un échantillon de 4310 patients atteints de trouble bipolaire, ce chiffre étant plus élevé que dans la population générale (15,6%) [86].

Une étude plus récente (2007) a trouvé un taux de 14% de diabétiques dans un échantillon de 135 patients bipolaires [87]. Une étude réalisée par Newcomer et al. (1999) a montré que les schizophrènes et les bipolaires étaient résistants à l'insuline avec des taux significativement élevés d'insuline comparé aux témoins [82].

De manière plus générale, les patients bipolaires ont une prévalence élevée de syndrome métabolique et de ses composants, notamment les facteurs de risque de maladie cardiovasculaire et de diabète de type 2. Bien que la prévalence de l'obésité et des autres facteurs de risque comme l'hyperglycémie augmente dans la population générale, les patients atteints de maladies mentales majeures ont une prévalence élevée de surpoids, obésité, hyperglycémie, dyslipidémie, hypertension, et tabagisme, et substantiellement une mortalité plus importante, en comparaison avec la population générale [88].

De plus, le diabète semble survenir à un âge plus jeune chez les personnes atteintes de troubles psychotiques ou de l'humeur (notamment le trouble bipolaire) que dans la population générale [80,86].

### *ii. Diabète de Type 1*

Quant au diabète de type 1, en l'absence de données récentes, il est nécessaire de noter que Pike, en 1921, avait déjà signalé que le diabète insulino-dépendant avait une prévalence nettement supérieure (7%) chez les patients présentant une manico-dépression que dans la population générale (4 à 6%) [9].

### *iii. Controverses*

Certaines études suggèrent que les patients dépressifs et les patients bipolaires auraient un risque important de développer un diabète. Cependant, d'autres auteurs (Kessing et al.) pensent que les résultats de ces études pourraient être affectés par le biais de Berkson. Ce biais considère que les patients chez qui a été diagnostiquée une pathologie (comme la dépression ou le trouble bipolaire) auraient plus de chance qu'une seconde maladie soit diagnostiquée chez eux en comparaison aux sujets n'ayant reçu aucun diagnostic, puisque le médecin les voit plus souvent. Pour éviter le biais de Berkson, les patients dépressifs et les patients bipolaires doivent être comparés à des patients atteints d'une maladie médicale chronique semblable. D'après l'étude réalisée par Kessing et al., le risque de recevoir un diagnostic de diabète à la réadmission n'était pas plus élevé chez les patients précédemment hospitalisés pour trouble dépressif ou bipolaire comparé aux patients ayant été hospitalisés pour ostéoarthrite [89].

D'autre part, une étude américaine réalisée sur 1379 patients bipolaires a trouvé un taux de 4,3% de diabétiques dans cet échantillon. Ce chiffre est très proche de la moyenne nationale (4,4%), même s'il peut être faussé par l'âge moyen de la population étudiée, relativement jeune (32,8 ans), ou par le manque de rapport des cas de diabète par les médecins [90].

## 2. Facteurs liés au mode de vie et à l'environnement

Une association entre le trouble bipolaire et le diabète a été affirmée par plusieurs études. Un ensemble de facteurs peuvent contribuer à l'apparition d'un diabète chez un bipolaire : l'obésité, la mauvaise alimentation, la sédentarité, le tabagisme, l'abus de substances, la pauvreté et l'urbanisation, ainsi que l'insuffisance d'accès aux services de soins de santé primaire et préventive [80,88,91].

Les patients atteints d'un trouble thymique ou psychotique présentent des facteurs de risque de troubles métaboliques (p. ex. obésité), ce qui explique en grande partie la hausse du risque de diabète de type 2 chez eux. Certains antidépresseurs, thymorégulateurs et antipsychotiques sont associés à un gain pondéral et à des troubles du métabolisme du glucose cliniquement significatifs, ce qui peut accroître le risque [80]. En effet, l'obésité est l'un des effets indésirables associés aux psychotropes, notamment les antipsychotiques de 2<sup>nde</sup> génération, et entraîne une résistance à l'insuline ou une réduction de la sensibilité des tissus à l'action de l'insuline [80,88].

Dans l'étude de Regenold et al., le groupe de patients diabétiques avait un IMC moyen plus élevé et un plus grand pourcentage de patients avec un IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> en comparaison avec les non diabétiques. Cependant, ils ne présentaient pas d'utilisation significativement plus importante des antipsychotiques potentiellement hyperglycémiques (phénothiazines, clozapine et olanzapine). Le diagnostic de trouble psychiatrique et l'IMC étaient les seuls facteurs prédictifs indépendants et statistiquement significatifs pour le diagnostic de diabète. L'étude a donc conclu que l'usage de phénothiazines, olanzapine ou clozapine n'est pas le facteur le plus important dans la détermination du risque de survenue du diabète de type 2, et que l'IMC et le diagnostic de trouble bipolaire sont les déterminants principaux de l'échantillon [82].

Dans une étude portant sur 57 enfants et adolescents atteints de diabète de type 1 et suivis en pédopsychiatrie, les facteurs familiaux sont apparus comme très importants. Neuf sujets avaient un problème parents-enfant, quatre un syndrome de rivalité fraternelle, et deux un trouble de l'attachement. Les problèmes familiaux (conflits, divorce, difficultés

économiques...) étaient rencontrés dans 63 % des cas. Le père ou la mère avait des troubles psychiatriques dans 24 cas (42 %) [79].

### 3. Facteurs génétiques

Les explications possibles de cette comorbidité comprennent une relation génétique entre les deux maladies, une relation causale dans laquelle le développement du diabète ou de la manie augmente le risque de développement de l'autre affection, ou une perturbation fonctionnelle chevauchant les deux maladies.

Même si la génétique du trouble bipolaire n'est pas encore bien connue, un consensus existe et reconnaît que de multiples gènes sont susceptibles d'être impliqués dans la pathogénie du trouble bipolaire. Le groupe de gènes TH (tyrosine hydroxylase) -INS-IGF2 (facteur de croissance insulino-mimétique 2) localisé sur le bras court du chromosome 11 a été impliqué comme locus de susceptibilité du diabète sucré. Même si les rapports initiaux supposant que le gène INS est un locus de susceptibilité pour le trouble bipolaire ont été écartés après une ré-analyse d'un échantillon plus large, il a été montré que les marqueurs de la tyrosine hydroxylase sont associés au trouble bipolaire [83].

Les symptômes diabétiques et psychiatriques apparaissent souvent chez les patients atteints du syndrome de Wolfram, qui est une affection neurodégénérative autosomique récessive. Les porteurs homozygotes du gène WFS1 ont une prévalence élevée du diabète de type 2 et sont plus susceptibles de requérir une hospitalisation pour maladie psychiatrique, notamment pour trouble bipolaire. D'autre part, il a été rapporté que les porteurs hétérozygotes sont 26 fois plus enclins de nécessiter une hospitalisation pour affection psychiatrique. Une relation entre le trouble bipolaire et le diabète sucré a été suggérée par les mutations du gène WFS1 qui affectent à la fois les phénotypes diabétique et psychiatrique [92].

#### 4. Facteurs physiopathologiques

##### *a. Hypercortisolémie*

Le lien pathophysiologique commun entre les troubles de l'humeur, le diabète et l'obésité, peut être l'hypercortisolémie. L'hypercortisolémie est vue chez les diabétiques, aussi bien que chez les patients unipolaires et bipolaires [81]. Les épisodes maniaques pourraient prédisposer au développement d'un diabète sucré. Il a été rapporté qu'un taux élevé de glucocorticoïdes induit le diabète, et une hypercortisolémie a été signalée pendant les épisodes dépressifs ainsi que, selon certains chercheurs, pendant les épisodes maniaques ou mixtes [83]. Les patients hypercortisolémiques, à l'exemple des patients ayant un syndrome de Cushing, présentent fréquemment un diabète et des troubles de l'humeur, incluant la dépression et la manie [84]. D'une part, le stress physique et le stress psychiatrique ont été suggérés comme étant des causes communes d'une hypercortisolémie relative, potentiellement pertinente [81]. D'autre part, l'hypercortisolémie provoque une hyperglycémie en stimulant la néoglucogenèse et entraînant une insulino-résistance ; de plus, les glucocorticoïdes jouent probablement un rôle dans l'obésité [81,84]. Ce mécanisme est particulièrement séduisant pour expliquer la haute prévalence du diabète de type 2 chez les patients souffrant de troubles mentaux sévères, vu l'évidence de l'hyperactivité de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien [81], qui est reflétée par une hypersécrétion de cortisol (non-freinable) au test de freinage à la dexaméthasone [83].

##### *b. Glycogène synthétase kinase 3 $\beta$*

Les perturbations de la voie de signalisation de la GSK3 $\beta$  jouent un rôle dans l'insulino-résistance, qui est l'un des processus impliqués dans l'étiologie du diabète de type 2. La GSK3 $\beta$  est également l'une des cibles de l'action du lithium. Des perturbations supplémentaires de ces mécanismes liées à un diabète peuvent accentuer les altérations préexistantes du trouble bipolaire, ce qui peut influencer la clinique de la maladie. En d'autres termes, l'existence d'une maladie diabétique semble modifier l'évolution du

trouble bipolaire. Des perturbations du métabolisme glucidique ou une prédisposition au diabète peuvent contribuer à la manifestation d'une pathologie psychiatrique chez les individus génétiquement prédisposés. Malgré tout, les données à ce jour sont insuffisantes pour en tirer des conclusions définitives [77].

### *c. Voie du polyol*

Une étude a vérifié l'hypothèse selon laquelle un mécanisme physiopathologique spécifique de la neuropathie diabétique, à savoir une augmentation du flux de la voie du polyol, pourrait exister chez les patients bipolaires et unipolaires. De nombreuses études ont montré des anomalies du métabolisme glucidique, y compris des taux élevés de diabète sucré, chez les patients atteints de troubles de l'humeur. Plusieurs études ont trouvé que la neuropathie périphérique est un facteur de risque pour la dépression chez les diabétiques. En outre, l'augmentation du flux de la voie du polyol provoque une élévation des concentrations de sorbitol dans les tissus périphériques et le LCR des sujets souffrant de diabète compliqué de neuropathie. L'étude a trouvé des concentrations élevées de sorbitol dans le LCR des patients bipolaires et unipolaires, avec des valeurs significativement plus élevées chez les bipolaires. Une corrélation positive et significative a été établie entre les concentrations de glucose dans le sang et le LCR et la concentration de sorbitol chez les sujets bipolaires [84].

### *d. Autres*

Le traitement médicamenteux des troubles de l'humeur, particulièrement les antidépresseurs, semble exercer son effet bénéfique, au moins en partie, par l'interaction avec la neurotransmission monoaminergique. La perturbation de la neurotransmission monoaminergique a donc longtemps été considérée comme un mécanisme pathophysiologique sous-jacent des troubles de l'humeur. Il a été rapporté que des anomalies monoaminergiques surviennent dans certaines régions du cerveau chez des animaux diabétiques et chez l'homme en post-mortem [84].

L'augmentation de l'activité de l'aldose réductase dans les troubles de l'humeur pourrait conduire à des concentrations réduites de noradrénaline dans certaines aires cérébrales telles que l'hypothalamus où des taux diminués de catécholamines ont été trouvés chez le rat diabétique [84].

Les anomalies du métabolisme glucidique peuvent être liées à des anomalies métaboliques telles que l'hypercortisolémie, l'augmentation de l'activité de la voie du polyol, mais aussi à des altérations neuropathologiques et neuro-anatomiques. Des études plus approfondies sont nécessaires pour clarifier le rôle des anomalies du métabolisme glucidique dans la pathophysiologie de certains troubles psychiatriques [82].

### 5. Facteurs neuro-anatomopathologiques

Les deux maladies peuvent aussi affecter des systèmes ou des régions similaires du cerveau. Des perturbations de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien ont été associées à la fois au diabète et à la manie. De plus, le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus a été impliqué à la fois dans les perturbations du cycle veille-sommeil notés au cours de la manie et dans la régulation du métabolisme glucidique. Une fréquence accrue de lésions de petits vaisseaux cérébraux intraparenchymateux et de foyers d'infarctus a été rapportée chez les patients diabétiques. Ces lésions surviennent principalement dans les régions telles que la base du pons, le thalamus, et les ganglions de la base [83]. Il est possible, mais incertain, que les lésions vasculaires liées au diabète puissent aboutir à une psychopathologie, notamment au déclenchement de la manie [83,85]. Des lésions de la matière blanche sous-corticale ont également été observées à l'IRM en T2 dans le trouble bipolaire. Par ailleurs, le diabète a été reconnu comme étant un facteur de risque pour des hyper-intensités similaires en T2 à l'IRM [83]. Ainsi, des taux élevés d'altérations de la substance blanche cérébrale à l'IRM ont été rapportés aussi bien chez les diabétiques que chez les bipolaires, et une neuropathie centrale semble être présente à la fois chez les diabétiques et les patients atteints de troubles de l'humeur. Tous ces éléments suggèrent

l'existence d'une pathophysiologie commune à la neuropathie diabétique et aux troubles de l'humeur [84].

## 6. Facteurs iatrogènes

### *a. Les antipsychotiques*

Bien que les neuroleptiques atypiques présentent de multiples avantages par rapport aux conventionnels, ils peuvent avoir des effets indésirables métaboliques [88,93]. Leur utilisation est liée à des risques de prise de poids importante, de diabète et de dyslipidémie, surtout une hypertriglycéridémie [85,88,93,94]. Les antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération peuvent donc contribuer à majorer le risque cardiométabolique, et certains peuvent même avoir des effets directs sur ce risque [88].

Des études pharmaco-épidémiologiques ont trouvé des prévalences plus élevées de diabète de type 2 chez les patients traités comparés aux patients non traités, et des taux encore plus élevés d'hyperglycémie [88,95,96]. De nombreux rapports de cas ont documenté la survenue d'un diabète de type 2 ou l'exacerbation d'un diabète pré-existant de type 1 ou 2, après la mise en route d'un traitement aux antipsychotiques atypiques [88,93,94]. Certains ont même signalé des décompensations diabétiques soudaines, aiguës et sévères, parfois fatales, telles qu'une acido-cétose diabétique [85,93,94].

Un mécanisme possible de l'hyperglycémie est l'insulinorésistance, qui peut être due à la prise de poids, au changement de la distribution des graisses ou à un effet direct sur les cellules  $\beta$  et sur l'action de l'insuline, mais les informations manquent pour confirmer cette dernière hypothèse [83,88,93,96]. La prise de poids induite par ces agents explique partiellement ce risque ; en effet, des cas de survenue de diabète et de cétoacidose ont été rapportés sans prise de poids [95,97].

Le diabète a tendance à survenir dans les premiers mois du traitement par les antipsychotiques atypiques. Une récente méta-analyse a trouvé que la plus forte augmentation de nouveaux cas de diabète a lieu du 1<sup>er</sup> au 3<sup>e</sup> mois après l'initiation d'un traitement aux antipsychotiques atypiques. Dans certains cas seulement l'hyperglycémie s'est rapidement résolue après l'arrêt du traitement [93,94]. Les médecins doivent

surveiller de façon étroite tous les patients après l'introduction d'antipsychotiques atypiques, et une surveillance continue est nécessaire pour les patients qui présentent des facteurs de risque de diabète, puisqu'ils sont plus susceptibles de développer un diabète iatrogène. Les facteurs de risque comprennent : diagnostic de trouble psychiatrique, obésité, origine ethnique, hypertension artérielle, dyslipidémie, hyperglycémie à jeun, histoire familiale, âge avancé, régime alimentaire, inactivité physique, neuroleptiques, diabète gestationnel, syndrome des ovaires polykystiques [94,98].

Une méta-analyse récente de 14 études a examiné l'incidence du diabète chez les patients traités par antipsychotiques atypiques en comparaison avec les antipsychotiques conventionnels ou l'absence d'antipsychotiques [88]. Cette analyse suggère que le risque de diabète varie selon les antipsychotiques atypiques, le risque de diabète étant relativement élevé chez les patients traités par la clozapine ou l'olanzapine, comparé aux autres molécules [88,93,94,97,98]. L'étude CATIE a trouvé que le gain de poids le plus important était obtenu avec l'olanzapine, responsable aussi des valeurs les plus élevées d'hémoglobine A1c, de cholestérol total et de triglycérides [88]. Le risque de diabète chez les patients prenant la rispéridone et la quétiapine est moins clair, les données de la littérature étant contradictoires, mais il semble intermédiaire [93,97]. Les deux antipsychotiques atypiques les plus récents, l'aripiprazole et la ziprasidone, ont fait l'objet de peu d'études épidémiologiques, mais les essais cliniques n'ont pas montré d'augmentation du risque de diabète [93,97].

Etant donné l'intérêt croissant que suscite la survenue de nouveaux cas de diabète en rapport avec le traitement antipsychotique, on pourrait présumer que ce traitement est l'une des principales causes de la fréquence accrue du diabète chez les patients bipolaires [77]. L'étude de Ruzickova et al. n'a pas pu établir d'association significative entre le diabète et le traitement antipsychotique ; néanmoins cette analyse a montré une tendance à une utilisation plus fréquente d'antipsychotiques chez les sujets diabétiques [77]. Ces résultats s'accordent avec ceux de Regenold et al., qui ont étudié la prévalence du diabète parmi des patients atteints de trouble bipolaire I, de trouble schizoaffectif, de dépression majeure, de schizophrénie et de démence, et qui n'ont pas trouvé de relation significative

entre l'usage d'antipsychotiques et le diabète dans leur échantillon. Deux autres études rapportent les mêmes résultats [81]. Ces études suggèrent donc que les antipsychotiques ne sont pas les déterminants majeurs de la fréquence accrue du diabète chez les patients bipolaires [77,81,82], et que ce risque doit être relativisé.

### ***b. Antidépresseurs***

Les antidépresseurs tricycliques sont connus pour engendrer ou exacerber l'hyperglycémie [84]. Les ISRS, comme la *fluoxétine* sont les antidépresseurs recommandés pour les diabétiques car ils n'aggravent pas la régulation glycémique [84], ils peuvent même réduire l'hyperglycémie, normaliser l'équilibre glycémique, et augmenter la sensibilité à l'insuline [99,100].

- *Fluoxétine* (ISRS) : 5 études ont noté une baisse de l'hémoglobine glycosylée A1C de 0,4 à 2,5% chez les patients mis sous fluoxétine. Ces sujets ont également connu une réduction de leurs besoins en insuline (de 46,9%) et une amélioration des valeurs de la glycémie à jeun (baisse de 0,05 à 0,45 g/l). Les patients ont perdu entre 2,7 et 12,3 kg sur toute la durée de l'étude [80].
- *Sertraline* (ISRS) : dans une recherche portant sur cet antidépresseur, 13 patients traités sur 17 ayant une Hb A1C initiale >8,0% ont présenté une baisse de 0,5%. L'observance du régime diététique a aussi été nettement améliorée [80].
- *Venlafaxine et duloxétine* (IRSN) : ne sont pas associées à des troubles du métabolisme glucidique [80,100].
- *Mirtazapine* (antidépresseur d'action centrale) : même si elle est associée à une prise de poids plus importante que les ISRS, il demeure incertain qu'elle entraîne des troubles de la régulation glycémique [80].
- *Nortriptyline* (antidépresseur tricyclique non disponible au Maroc) : Lustman et al. ont démontré que la nortriptyline pourrait perturber la régulation glycémique, probablement par son action sur les catécholamines (noradrénaline, dopamine) qui modulent l'activité de l'insuline [80]. D'autres antidépresseurs tricycliques, comme la désipramine, peuvent aussi entraîner une hyperglycémie [99,100].

### *c. Lithium*

Les effets du lithium sur le métabolisme glucidique sont complexes, aussi bien l'amélioration que la dégradation de la tolérance au glucose ont été observées chez les patients recevant du lithium [101].

Son administration a été liée à des valeurs plus basses de glycémie à jeun [80,84] ; en effet, des rapports de cas et des études chez l'homme, l'animal et in vitro ont montré que le lithium possède des effets insuline-like [77,102]. De plus, une étude réalisée chez des patients diabétiques n'a pas noté d'aggravation du diabète après un traitement à court terme (d'une semaine) [103], et il a été démontré que le lithium n'augmente pas le risque de diabète après son utilisation à long terme [84,104].

Néanmoins, l'hypothèse que le lithium puisse contribuer à la maladie diabétique a attiré beaucoup d'attention ; il semblerait qu'à la fois le trouble bipolaire lui-même et le lithium puissent conduire au développement du diabète sucré [105]. Des rapports de cas ont d'ailleurs signalé des perturbations du métabolisme glucidique, à type d'hyperglycémie, après l'administration de lithium, mais ces situations restent inhabituelles [77,106].

### *d. Anticonvulsivants*

- *Valproate* : n'a jamais été associé au déclenchement d'un diabète ou d'une hyperglycémie [84,107]. Au contraire, un rapport a montré que le valproate n'a pas d'effet sur la sécrétion d'insuline chez les diabétiques [84].
- *Divalproate* (combinaison équimolaire d'acide valproïque et de valproate de sodium) : a été associé à une augmentation des taux de glycémie à jeun et post-prandiale et du taux d'insuline, à une prise de poids significative, et à un risque plus grand de développer un syndrome des ovaires polykystiques (à noter qu'une résistance à l'insuline est habituellement rapportée dans le cadre de ce syndrome) [80].
- *Carbamazépine* : largement utilisée dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse, a été associée à un seul cas d'hyperglycémie. La carbamazépine a aussi été associée à une hypercortisolémie ; toutefois, une étude portant sur des patientes

épileptiques traitées à long terme par la carbamazépine ne montre aucune augmentation du cortisol sérique [84].

- *Lamotrigine* : aucune publication n'établit de corrélation entre son usage et l'apparition de troubles de la régulation glycémique ou d'insulino-résistance [80].
- *Topiramate* : son effet thymorégulateur n'a pas été prouvé jusqu'à présent, il est néanmoins souvent prescrit aux patients atteints de troubles psychotiques ou de l'humeur pour favoriser la perte de poids. Le topiramate a été développé au départ pour traiter le diabète de type 2 ; son influence favorable sur la glycémie, le poids et l'IMC est bien établie. De plus, il régule les taux de leptine, d'insuline et de corticostérone [80].

## B. RETENTISSEMENT CLINIQUE ET ÉVOLUTIF

### 1. Du Diabète sur le Trouble Bipolaire

Cette comorbidité plus élevée du diabète de type 2 chez les patients souffrant de trouble bipolaire a des répercussions sur l'évolution de la maladie bipolaire. Cassidy et al. ont trouvé une fréquence et une durée plus grandes d'hospitalisation chez les bipolaires diabétiques, alors que l'âge à la première hospitalisation et la durée de la maladie bipolaire sont les mêmes chez les diabétiques et les non-diabétiques [9,83,98]. De plus, dans cette même étude, la fréquence la plus importante d'épisodes maniaques sévères nécessitant l'hospitalisation chez les patients à la fois maniaques et diabétiques sont dues à des microangiopathies cérébrales [83,85].

Une étude transversale, menée par Ruzickova et al., a cherché des différences éventuelles dans les caractéristiques cliniques des patients souffrant de trouble bipolaire, selon qu'ils sont diabétiques ou non. Les patients diabétiques étaient significativement plus âgés que les patients non diabétiques, avaient des taux plus élevés de cycles rapides et un cours chronique de trouble bipolaire, avaient des scores inférieurs à l'échelle d'évaluation globale du fonctionnement, recevaient plus souvent des indemnités d'invalidité pour trouble bipolaire, et avaient des indices de masse corporelle plus élevés ainsi qu'une fréquence accrue d'hypertension. Le taux élevé d'HTA peut être expliqué par la

différence d'âge entre les deux groupes, puisque les diabétiques étaient plus âgés ; qui plus est l'association entre diabète et HTA n'est plus aussi marquée après correction de la variable de l'âge. Les antécédents de traitement aux antipsychotiques n'étaient pas significativement associés à un risque élevé de diabète ; cependant, les données indiquaient une tendance à une utilisation plus fréquente d'antipsychotiques chez les sujets diabétiques. Tous ces résultats indiquent que le diagnostic de diabète sucré chez les patients souffrant de trouble bipolaire est utile pour leur pronostic et leurs résultats. Des recherches plus poussées sont souhaitables car les patients bipolaires atteints de diabète ont une qualité de vie nettement plus altérée et cette comorbidité contribue clairement au poids socio-économique du trouble bipolaire [77].

En conclusion, les patients souffrant de trouble bipolaire avec diabète comorbide ont une évolution plus sévère, une qualité de vie plus médiocre, une prévalence plus importante de comorbidité médicale et un coût plus élevé de la maladie [108].

## 2. Du Trouble Bipolaire sur le Diabète

Le traitement des patients atteints de troubles psychiatriques est significativement limité, en raison d'un accès aux soins limité et de facteurs socioéconomiques qui incluent des difficultés à trouver un travail, conserver une assurance maladie, et poursuivre les soins. Tous ces éléments compliquent l'identification et le traitement des comorbidités médicales [88].

De plus, les psychiatres peuvent porter moins d'attention à l'état de santé général, ils peuvent se focaliser sur le traitement du trouble bipolaire mais ne pas surveiller les facteurs de risque cardiométaboliques [88]. Beaucoup de psychiatres ne sont pas disposés à pratiquer d'examen physique, et un grand nombre n'est pas à jour concernant la prise en charge de troubles médicaux même communs. Pareillement, les généralistes peuvent prendre les plaintes médicales des patients psychiatriques pour des symptômes psychosomatiques, ils peuvent être mal à l'aise ou non expérimentés quant au traitement de cette population [109].

Une étude américaine s'est intéressée à l'utilisation des services médicaux par 175653 patients (du département des Veterans Affairs) traités durant l'an 2000. Cette étude a montré que les patients souffrant d'un trouble psychiatrique, notamment de trouble bipolaire, ont bénéficié de moins de visites médicales que les patients sans pathologie psychiatrique. En outre, les patients diabétiques, chez qui a été diagnostiqué un trouble bipolaire, étaient moins susceptibles d'avoir plus d'une visite médicale par an que les patients sans histoire de bipolarité [98,109]. Une autre étude a mis en évidence des disparités des soins de santé physique entre les patients souffrant de troubles mentaux et ceux qui n'en sont pas atteints. Ces différences concernent l'accès aux services médicaux et leur utilisation, la dispense de soins préventifs, et la qualité des soins médicaux prodigués. D'ailleurs, Sullivan et al. ont montré que les diabétiques atteints de pathologies psychiatriques moins susceptibles que ceux sans maladie mentale d'être hospitalisés pour diabète après une consultation au service des urgences. La même étude émet l'hypothèse que les patients psychotiques pourraient être moins souvent admis en raison de la stigmatisation, des stéréotypes et de la discrimination qu'ils rencontrent dans plusieurs domaines de la vie [110].

Il semble exister une interaction entre diabète de type 1 et psychopathologie à 3 niveaux:

- la présence d'un trouble psychiatrique paraît favoriser un déséquilibre glycémique.
- les traits de personnalité interfèrent avec la gestion de la maladie diabétique (coping). Plus cette capacité de gestion est satisfaisante meilleur est l'équilibre glycémique.
- la fluctuation glycémique associée à un état d'humeur est caractéristique de chaque patient individuellement [78].

Une étude française a été menée sur 57 sujets diabétiques suivis en pédopsychiatrie, âgés en moyenne de  $14,7 \pm 4,1$  ans, dont le diabète de type 1 évolue en moyenne depuis  $5,6 \pm 4,3$  ans. Les patients diabétiques ayant des troubles psychiatriques avaient un déséquilibre métabolique ( $HbA1C = 9,9 \pm 2,4\%$ ) et dix sujets (18%) avaient déjà des complications somatiques. Certains troubles psychiatriques étaient significativement associés au déséquilibre métabolique [79]. De plus, le diabète semble survenir chez les bipolaires à un âge plus jeune que dans la population générale [86].

## C. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Le diagnostic et le traitement des patients bipolaires souffrant de diabète devraient être établis par une équipe multidisciplinaire [80], et la prise en charge de cette association nécessite la coopération entre les psychiatres et les médecins somaticiens. L'éducation du patient et le contrôle adéquat des symptômes psychiatriques sont également des paramètres importants pour le succès du traitement à long terme [81].

Toutefois, la première étape du traitement d'un trouble bipolaire compliqué de diabète, à savoir la stabilisation de l'humeur, devrait être combinée à l'amélioration du trouble comorbide [111].

### 1. Particularités du traitement bipolaire [85]

La très bonne efficacité des antipsychotiques atypiques dans le traitement de la manie a conduit à un usage massif. Toutefois si une prise de poids se produit, il est important d'envisager de diminuer progressivement la dose et de remplacer la molécule en cause par un autre antipsychotique atypique, tel que la ziprasidone ou l'aripiprazole, qui ne sont pas responsables de prise de poids, ou alors d'arrêter l'antipsychotique atypique. Des agences de réglementation dans certains pays ont suggéré qu'éviter l'utilisation de certains agents atypiques en première intention chez les patients qui présentent des antécédents personnels ou familiaux d'obésité, diabète et hyperlipidémie peut réduire le risque de trouble métabolique.

Les anticonvulsivants et d'autres thymorégulateurs peuvent être particulièrement utiles pour traiter un trouble bipolaire avec comorbidité majeure.

Le topiramate peut entraîner une perte de poids, ce qui peut compenser la prise de poids associée à certains psychotropes et au trouble bipolaire lui-même. Cependant, son efficacité dans le traitement du trouble bipolaire n'est pas prouvée, et il peut produire des effets indésirables tels qu'un émoussement cognitif, un état dépressif et une paresthésie qui limitent son usage.

## 2. Particularités du traitement diabétique

De toute évidence, la recherche et la prise en charge précoce d'un diabète chez les patients bipolaires doivent être la règle [9].

La confirmation de valeurs excédant les critères définis (glycémie à jeun  $\geq 1,10$  g/l) devrait conduire à recommander des modifications du mode de vie, à considérer des changements de la médication psychotrope (potentiellement contributive), et à référer à un généraliste ou à un spécialiste approprié (un endocrinologue dans ce cas). La coordination des soins entre les psychiatres et les médecins somaticiens est fondamentale dans ces circonstances [88].

Les principes de base de la prise en charge du diabète dans le trouble bipolaire ne sont pas différents de ceux des patients diabétiques sans affection psychiatrique. Toutefois, les particularités de ces patients sont leur vulnérabilité à la dépression, leur propension à l'impulsivité et au comportement suicidaire, la comorbidité aux troubles liés à l'usage d'alcool et de substances toxiques, la haute prévalence de maladie cardio-vasculaire et de tabagisme, la fréquence de la suralimentation et de l'inactivité, et l'exposition à la prise de poids induite par les agents psychotropes [80].

### 3. Interactions médicamenteuses

Dans le cadre de la comorbidité du trouble bipolaire au diabète, certaines associations médicamenteuses nécessitent des précautions d'emploi, ou sont déconseillées, voire contre-indiquées.

Les sulfamides hypoglycémiantes sont les anti-diabétiques oraux qui présentent le plus d'interactions médicamenteuses. Les principaux psychotropes susceptibles d'interagir avec les sulfamides hypoglycémiantes ou de modifier l'équilibre glycémique sont :

- *les IMAO*, qui augmentent le risque d'hypoglycémie par diminution du métabolisme hépatique, réduction de la néoglucogenèse et stimulation de l'insulinosécrétion [69]
- *d'autres antidépresseurs* (notamment tricycliques) ont une action hypoglycémiantes intrinsèque qui va augmenter le risque d'hypoglycémie [112]
- *les barbituriques*, qui ont un effet hyperglycémiant par accentuation de la biotransformation hépatique par induction enzymatique [69]
- *la chlorpromazine*, qui entraîne une élévation de la glycémie à fortes doses (> 100 mg/j de chlorpromazine), par inhibition de la libération d'insuline [49,69].

Ces interactions médicamenteuses nécessitent des précautions d'emploi :

- Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique.
- Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par le psychotrope et après son arrêt [49,69].

D'autre part, l'association des glinides aux IMAO peut favoriser la survenue d'hypoglycémies, qui sont généralement mineures et facilement corrigées [70].

Des interactions sont également possibles entre les antidépresseurs et l'insuline. Les inconvénients spécifiques des différentes classes d'antidépresseurs doivent être connus chez les patients diabétiques, en particulier : l'action inhibitrice des IMAO susceptible d'interférer avec le métabolisme de l'insuline, et le risque d'hypoglycémie, voire d'hyperglycémie, sous ISRS [113].

#### 4. Observance thérapeutique

La mauvaise observance aux traitements est un problème fréquent et majeur, chez les bipolaires comme chez les diabétiques. Les déterminants du défaut d'observance chez les bipolaires diabétiques peuvent être liés :

- ***Au diabète*** : L'observance semble plus faible pour les règles hygiéno-diététiques que pour les médicaments, puisqu'il apparaît que 75 % des patients ne souhaitent pas ou ne sont pas capables de suivre des recommandations hygiéno-diététiques. Dans le diabète, 20 à 30 % des patients présenteraient une subobservance, tandis que l'observance variable concernerait 25 % d'entre eux. (La sous-observance, qui se traduit par des omissions de prises ou par une interruption prématurée du traitement, est la modalité la plus fréquente. L'observance variable correspond aux patients qui adaptent chaque jour la posologie de leur traitement en fonction de leur état) [114].
- ***Au trouble bipolaire*** : Le problème de l'observance est particulièrement marqué chez le bipolaire du fait de la personnalité sous-jacente et de la nature des épisodes où alternent découragement, « à quoi bon » et optimisme excessif et sentiment de guérison [115]. La dépression est un facteur bien connu de non-observance du traitement dans les pathologies somatiques. Par exemple, la méta-analyse récente de Di Matteo montre que les patients déprimés ont un risque trois fois plus élevé que les patients non déprimés de ne pas prendre correctement leur traitement médical. L'existence de conduites addictives est aussi un facteur de médiocre observance. Certains facteurs de risque de mal-observance du traitement par lithium ont été identifiés : sujet jeune, sexe masculin, faible nombre d'épisodes antérieurs, première année de traitement par lithium, antécédents de faible observance, antécédents d'épisodes maniaques avec euphorie et idées de grandeur, nostalgie des phases maniaques, plaintes à type de prise de poids, difficultés cognitives, tremblement, sensation de soif et sédation [114].
- ***À l'association du trouble bipolaire au diabète*** : L'observance est inversement corrélée au nombre de médicaments prescrits. Au-delà de trois médicaments

différents, l'observance diminue d'une façon importante. La durée du traitement est un facteur déterminant de l'observance. La plupart des traitements médicamenteux psychotropes doivent être poursuivis au long cours. Le risque de mal-observance augmente avec la durée du traitement et l'ancienneté de la rémission. L'existence d'effets indésirables liés aux traitements diminue l'observance, ce d'autant plus que ces effets indésirables sont plus invalidants [114].

Les conséquences de la mal-observance sont majeures. Les conséquences en termes d'efficacité et de tolérance doivent être envisagées en premier lieu. Les conséquences économiques de la mal-observance sont aussi à prendre en compte. Elles s'expriment en termes de coûts directs et de coûts indirects liés aux rechutes, aux réhospitalisations, à la chronicisation, ou à la baisse de productivité. La mal-observance peut, enfin, altérer la relation médecin-malade en suscitant des contre-attitudes du médecin, dont le « pouvoir » mis en défaut, génère des sentiments d'échec et de frustration, eux-mêmes à l'origine d'attitudes inadaptées et souvent inconscientes de rejet ou de reproches. Les corollaires de la mal-observance sont donc des excès de morbidité, de mortalité, l'altération du pronostic de l'affection traitée et des surcoûts importants [114].

Les facteurs qui favorisent l'observance sont : des réactions transférentielles et contre-transférentielles positives, l'empathie dans la relation médecin-patient, l'information quant au diagnostic de la maladie et à ses traitements (effets recherchés et indésirables), la satisfaction du patient à propos de la consultation, du médecin et de l'institution (caractère agréable du lieu, temps d'attente notamment), ainsi que la croyance du patient dans l'utilité des recommandations de son médecin [114].

Un partenariat dans la relation médecin-malade, c'est-à-dire une alliance thérapeutique, permet également d'améliorer l'observance thérapeutique. Ainsi, l'observance sera d'autant meilleure que, en termes de relation médecin-patient, les attentes du patient ont été satisfaites, que le médecin écoute et respecte le patient dans une attitude sincère et sympathique, et que le médecin lui fournit une information qui répond à ses attentes à propos de sa maladie. On notera également que des moyens aussi simples que contacter

les patients par courrier, courrier électronique, ou téléphone permettent de diminuer l'absentéisme aux rendez-vous [114].

La psychoéducation semble également être un élément-clé dans l'amélioration de l'adhérence au traitement et des conséquences à long terme dans le diabète, aussi bien que dans le trouble bipolaire [116].

### 5. La psychiatrie de liaison

La psychiatrie de liaison, qui a beaucoup évolué au cours des dernières décennies, est une discipline en plein essor, qui a su démontrer son intérêt au sein des services somatiques. Son développement est un reflet du redéploiement de la psychiatrie en direction de l'hôpital général.

La psychiatrie de liaison est définie comme « la partie de la psychiatrie qui s'occupe des troubles psychiatriques se manifestant chez les patients des autres disciplines médicales ». Elle s'inscrit dans une approche globale du patient et s'appuie sur un modèle biopsychosocial [117].

Si le terme « liaison » a été ajouté à celui de « psychiatrie », c'est peut-être pour souligner que le mouvement naturel de l'institution hospitalière vis-à-vis des patients « psy » est le rejet. Le psychiatre à l'hôpital doit toujours activement tisser un lien entre le patient ayant une souffrance psychique et le milieu médical [118].

La psychiatrie de liaison, qui s'adresse aux patients, à leur entourage, mais aussi aux équipes soignantes, regroupe des interventions extrêmement diversifiées, allant d'activités à caractère clinique à des activités pédagogiques ou de recherche. Il est donc important qu'elle soit effectuée par une équipe de liaison, multidisciplinaire, coordonnée et structurée qui agisse en complémentarité, en s'appuyant sur les différentes compétences de chacun de ses membres [117].

Les interventions proposées à l'hôpital général au titre de la psychiatrie de liaison sont extrêmement diversifiées :

- *Interventions à caractère diagnostique* : établissement d'un diagnostic psychiatrique chez un patient souffrant d'une affection organique, contribution au diagnostic différentiel entre troubles somatiques liés à une affection organique et troubles somatoformes sans organicité sous-jacente ;
- *Interventions à caractère thérapeutique* : prescription d'un traitement psychotrope, discussion d'une indication de psychothérapie, médiation entre l'équipe médicochirurgicale et les structures psychiatriques déjà engagées dans la prise en charge d'un patient ;
- *Interventions à caractère pragmatique* : orientation d'un patient vers une structure de soins psychiatriques, avis sur une mesure de protection des biens [117,118] ;
- *Interventions à caractère multidisciplinaire* : consultations conjointes associant un psychiatre et un somaticien, préparation à une intervention chirurgicale majeure (greffe d'organe), participation au staff médical au cours duquel le cas d'un patient difficile est discuté [117] ;
- *Organisation du suivi* : à sa sortie, le patient aura soit un rendez-vous fixé, soit les coordonnées nécessaires pour qu'il organise lui-même son suivi. Lorsque le patient est suivi à l'hôpital pour une pathologie somatique, il sera bien souvent pris en charge en consultation externe par l'équipe de liaison, ce qui permettra une prise en charge globale [118] ;
- *Actions à caractère pédagogique* : animation de groupes de parole de soignants, soutien aux équipes soignantes en difficulté ou en souffrance, exposé synthétique sur un thème effectué dans un service de médecine dans une visée didactique ;
- *Interventions à caractère scientifique* (publications, travaux de recherche).

Située à l'interface de la psychiatrie et de la médecine somatique, la psychiatrie de liaison doit s'efforcer d'affirmer en permanence son identité. Pour ce faire, cette discipline jeune et attractive doit pouvoir bénéficier de structures clairement identifiées et de moyens supplémentaires [117].

## 6. Surveillance et prévention

Les patients bipolaires semblent exposés à la prise de poids et à l'altération du métabolisme du glucose, et certains médicaments (en particulier les antipsychotiques atypiques) contribuent au risque de diabète. Un dépistage systématique et une surveillance clinique régulière et continue des paramètres métaboliques sont donc recommandés chez les patients bipolaires, en particulier s'ils sont traités par antipsychotiques atypiques et s'ils ont des facteurs de risque [80,88,95]. Les décisions liées au traitement devraient tenir compte des facteurs de risque médicaux en général, et de risque cardiométabolique en particulier [88].

Il faut prendre en charge le risque de survenue de diabète sucré avec une surveillance médicale étroite, incluant l'évaluation initiale puis les contrôles réguliers des paramètres suivants (en particulier avant ou juste après le début d'un traitement antipsychotique) [80,88,93,94,96] :

- Histoire personnelle ou familiale d'obésité, diabète, dyslipidémie, hypertension ou maladie cardiovasculaire
- Poids et IMC
- Circonférence de la taille
- Tension artérielle
- Glycémie à jeun
- Bilan lipidique (cholestérol total, LDL, HDL, et triglycérides)

Le rythme de surveillance est indiqué par le Tableau 5.

<i>Surveillance</i> ...	Début du traitement	4 sem.	8 sem.	12 sem.	Trimestri elle	Annuelle
Histoire personnelle ou familiale	X					X
Poids et IMC	X	X	X	X	X	
Circonférence de la taille	X					X
Tension artérielle	X			X		X
Glycémie à jeun	X			X		X
Bilan lipidique	X			X		X

Nota : Des évaluations plus fréquentes peuvent s'avérer nécessaires selon le statut clinique

**Tableau 5 : Protocole de surveillance pour les patients sous antipsychotiques atypiques [88,93,94,98]**

La prise de poids associée aux antipsychotiques atypiques survient généralement au cours des premiers mois après le début du traitement, et elle peut rester instable pendant plus d'un an. Une prise de poids  $\geq 5\%$  par rapport au poids initial peut nécessiter de changer d'antipsychotique atypique. Outre la surveillance par les médecins, les patients devraient être encouragés à contrôler eux-mêmes leur poids et leur circonférence de taille [88].

Une mesure annuelle de la glycémie à jeun est recommandée tous les ans quand elle est normale la 1<sup>ère</sup> année du traitement, alors qu'une mesure biannuelle devrait être réalisée chez les patients à risque [98].

Ces évaluations peuvent déterminer si le patient est en surpoids (IMC de 25 à 29) ou obèse (IMC  $\geq 30$ ), s'il a un état pré-diabétique (GAJ de 1,10 à 1,25 g/l) ou un diabète (GAJ  $\geq 1,26$  g/l), une hypertension artérielle (TA  $>140/90$  mmHg), ou une dyslipidémie [93]. Une attention particulière doit être portée à tout changement de valeur après l'initiation d'un nouvel agent psychotique [88]. Si un trouble est identifié, un traitement adéquat doit être mis en route [93]. Les psychiatres ne devraient pas hésiter à référer le patient à un spécialiste pour prise en charge adéquate [93,94,98].

Tous les patients diabétiques devraient donc être référés à un endocrinologue ou un interniste. Des soins immédiats ou une consultation sont nécessaires pour les patients avec une hyperglycémie symptomatique ou sévère ( $\text{GAJ} \geq 3 \text{ g/l}$ ), une hypoglycémie symptomatique, ou une  $\text{GAJ} \leq 0,6 \text{ g/l}$  même en l'absence de symptômes. La présence de symptômes d'acido-cétose diabétique nécessite une évaluation et un traitement immédiats [88,93,94].

Les professionnels de la santé, les patients et leur famille devraient connaître les symptômes du diabète, en particulier ceux en rapport avec une décompensation aiguë du diabète, comme l'acido-cétose diabétique (qui peut menacer le pronostic vital et nécessite un traitement immédiat) [93,94,98].

Une surveillance régulière des patients bipolaires permet la détection précoce de changements de ces facteurs de risque, en particulier le diagnostic précoce du diabète [83,88,108], qui est essentiel pour la prévention des microangiopathies cérébrales qui peuvent aggraver l'évolution du trouble bipolaire [83]. Une intervention rapide et appropriée peut alors être assurée et la santé globale à long terme des patients atteints de trouble bipolaire peut être améliorée [85,88]. De plus, le diabète semble survenir chez les bipolaires à un âge plus jeune que dans la population générale, ce qui souligne le besoin d'une détection et d'un traitement précoces des patients bipolaires [86].

Les mesures de dépistage devraient inclure également l'évaluation initiale d'autres facteurs de risque : sédentarité, âge avancé, tabagisme [80,96].

Les médecins devraient conseiller à leurs patients de changer de mode de vie, impliquant régime alimentaire et exercice physique, et encourager la perte de poids, ce qui peut significativement réduire le risque de diabète de type 2 [82,94]. Les patients tabagiques devraient être incités à arrêter de fumer, et devraient bénéficier d'un counseling [88].

Les patients et leur famille doivent être informés des risques/bénéfices des antipsychotiques [93,95].

Les médecins doivent peser les avantages et les inconvénients pour chaque patient avant le début d'un traitement potentiellement hyperglycémique [94]. Ils doivent être particulièrement vigilants et prudents au moment de prescrire des antipsychotiques et lors

de la surveillance de ce traitement [82,94]. Les psychiatres devraient choisir l'antipsychotique atypique le plus sûr. Tous ces éléments permettent d'optimiser l'efficacité et la tolérance, aboutissant à une bonne observance thérapeutique et une évolution favorable chez la plupart des patients [95].

La perturbation de l'un des paramètres devrait faire envisager le remplacement de l'antipsychotique atypique, qui doit être arrêté progressivement, par un autre antipsychotique non associé à la prise de poids ou au diabète. Une attention particulière doit être observée avant l'arrêt de la clozapine en raison des sérieux séquelles psychiatriques possibles [93].

Le taux de prévalence du trouble bipolaire dans la cohorte de sujets diabétiques étudiés par Lustman et al. était significativement plus élevé que dans la population générale. Cette surreprésentation appelle au besoin d'un dépistage systématique et minutieux des symptômes psychopathologiques. Le simple fait d'interroger des patients diabétiques sur la présence d'une humeur dépressive persistante et/ou d'une anhédonie permet un dépistage sensible de la dépression. Aussi, le Mood Disorders Questionnaire a été validé en tant qu'outil de dépistage du trouble bipolaire ; les médecins sont encouragés à l'utiliser chez tout patient présentant des symptômes dépressifs manifestes [80].

## II. ANALYSE DE NOTRE SÉRIE

### A. LIENS ENTRE LE TROUBLE BIPOLAIRE ET LE DIABÈTE

#### 1. Données épidémiologiques

Dans notre étude, un tiers des patients hospitalisés pour trouble bipolaire dans le service de psychiatrie de l'HMIMV entre le 1<sup>er</sup> janvier 2006 et le 31 décembre 2007 est porteur d'une pathologie organique. Ceci correspond aux données de la littérature qui rapportent un taux de 30 à 40% de maladies somatiques chez les patients psychiatriques. Notre résultat souligne donc la fréquence élevée de l'association des troubles psychiatriques et des affections somatiques.

Le diabète occupe la première place parmi les pathologies organiques associées au trouble bipolaire dans notre étude, et il représente à lui seul la moitié de ces affections. La prépondérance de cette association ainsi que les difficultés qu'elle suscite montrent tout l'intérêt de notre travail et l'importance du dépistage du diabète chez tout patient bipolaire.

Quatre des patients de notre série sont atteints d'un diabète de type 2, les deux autres présentent un diabète de type 1. Même si notre étude n'est pas épidémiologique, et que ses résultats ne peuvent être comparés à la littérature, elle montre que les deux types de diabète peuvent être rencontrés chez un bipolaire. De plus, les 6 patients diabétiques représentent une proportion non négligeable parmi les 39 sujets bipolaires hospitalisés en 2006 et/ou 2007. La fréquence des deux types de diabète est plus élevée chez les bipolaires que dans la population générale ; inversement un diabétique a plus de risque de développer un trouble bipolaire.

Sur le plan chronologique, le diabète est apparu avant le trouble bipolaire chez la moitié des patients, et inversement. Cette répartition n'est toutefois pas significative. Néanmoins on peut noter que les diabétiques de type 1 (cas n°2 et 5) n'ont développé leur trouble bipolaire que secondairement. Trois des quatre patients (cas n°1, 3, 6) atteints de diabète de type 2 ont développé un trouble bipolaire avant le diabète, ce qui est cohérent avec la

tranche d'âge d'apparition des deux pathologies, même si l'âge de découverte du diabète est relativement précoce. Le diabète a été découvert au cours d'un épisode thymique pour deux de ces trois patients (cas n°1 et 6). Pour le cas n°3, le diabète a été diagnostiqué au cours d'une décompensation hyperglycémique sévère, suivi par une déstabilisation du trouble bipolaire.

Cette distribution des troubles dans le temps ne peut pas nous renseigner sur la nature de leurs liens, qui peuvent correspondre aux quatre hypothèses suivantes :

- coïncidence, sans lien causal entre les deux maladies ;
- cause commune aux deux pathologies ;
- pathologie psychiatrique augmentant le risque d'affection organique ;
- trouble psychiatrique dû à une maladie somatique.

## 2. Liens étiopathogéniques

Notre étude ne permet pas d'expliquer l'étiopathogénie de l'association du trouble bipolaire au diabète chez les six patients de la série. La détermination des liens étiologiques entre les deux pathologies nécessite un travail du domaine de la recherche médicale, ce dont nous n'avons pas la prétention. Pour effectuer une telle étude, plusieurs instruments seraient nécessaires : un caryotype sur le plan génétique, une mesure du taux de cortisol sur le plan physiopathologique, une IRM sur le plan neuro-anatomopathologique, et une étude épidémiologique pour évaluer le rôle des facteurs environnementaux et du traitement.

Certains éléments dans notre étude peuvent toutefois illustrer l'importance des facteurs liés au mode de vie et à l'environnement. La moitié des patients (les cas n°3,4 et 5) présentent un abus de substances, et les cas n°4 et 5 ont également une obésité, les renseignements sur le poids et l'IMC ne sont pas disponibles dans les dossiers des 4 autres patients. Quasiment tous les patients sont tabagiques et ont connu au cours de leur vie des problèmes familiaux.

## B. RETENTISSEMENT CLINIQUE ET ÉVOLUTIF

### 1. Du Diabète sur le Trouble Bipolaire

Notre étude n'a concerné que des **hommes**, car les femmes ne peuvent pas être hospitalisées au sein du service de psychiatrie de l'HMIMV, on ne peut donc rien conclure quant à une éventuelle prédominance masculine ou féminine du trouble bipolaire ou de l'association de celui-ci au diabète.

Le **niveau d'instruction** de nos patients ne montre pas une nette démarcation d'un groupe particulier d'individus. Les patients ayant effectué des études supérieures représentent la moitié des sujets, ce qui correspond à la majorité des patients bipolaires dans la littérature, mais cette différence entre les patients n'est pas significative.

Le trouble bipolaire a souvent des **répercussions professionnelles**, d'ailleurs 4 patients dans notre étude ne travaillent plus en raison de leur pathologie.

La majorité des patients de notre série sont **mariés**, ce résultat n'est pas significatif, d'autant plus qu'il est admis qu'environ un quart des bipolaires vivent en couple (dans notre étude n'a été noté qu'un divorce et un célibat).

**L'âge des patients au premier épisode thymique** est de 35 ans en moyenne, et la moitié des patients ont débuté leur trouble au début de l'âge adulte, ce qui concorde avec la littérature. Les trois autres patients ont débuté leur trouble bien au-delà de 30 ans, âge de début selon Kraepelin, ce qui fait suspecter des difficultés à reconnaître le trouble bipolaire à son début chez ces patients.

**Le premier épisode dépressif** n'a été corrélé au trouble bipolaire que chez un seul patient, qui était connu bipolaire. Deux patients ont reçu le diagnostic de dépression isolée et un patient a été diagnostiqué psychotique avec dépression. Le trouble bipolaire doit être distingué de ses diagnostics différentiels, principalement du trouble unipolaire.

Les cas n°3 et 4 ont débuté leur trouble bipolaire par un épisode dépressif, suivi d'un virage maniaque puis d'un intervalle libre. Ensuite un second épisode dépressif majeur est survenu pour le cas n°4 ; cette périodicité évoque la séquence DMI (dépression-manie-

intervalle libre), qui présente un taux de résistance plus élevé. Les cas n°5 et 6 semblent avoir une forme à évolution indéterminée puisque aucune séquence particulière n'est reconnaissable. Les cas n°1 et 2 n'ont présenté qu'un seul épisode thymique, maniaque, et ne peuvent donc être classés.

La majorité des patients ont présenté plus de 2 **épisodes thymiques** et ont été **hospitalisés** plus de 2 fois depuis le début de leur trouble bipolaire, ce qui s'accorde avec les observations de Cassidy et al. qui ont décrit une plus grande fréquence d'hospitalisation chez les diabétiques que chez les non-diabétiques. Le cas n°6 a été hospitalisé 15 fois au total et 5 fois au cours de l'année 2007, ce qui fait suspecter un trouble bipolaire à cycles rapides. Ils sont définis par la présence d'au moins 4 épisodes thymiques au cours des 12 derniers mois, et il doit exister une période de rémission entre les épisodes d'au moins 2 mois ou bien un virage de l'humeur vers un épisode de polarité opposée. Mais aucun virage thymique n'est rapporté chez ce patient et la durée de la période de rémission est trop courte. Il pourrait évoluer vers une forme circulaire ou rémittente, avec le risque de passage à la chronicité, voire aux cycles rapides.

Concernant les **épisodes thymiques survenus en 2006 et 2007**, ont été diagnostiqués 3 épisodes maniaques sans caractéristiques psychotiques, 2 épisodes maniaques avec caractéristiques psychotiques, 2 épisodes hypomaniaques et 1 épisode dépressif majeur. La plupart de ces épisodes thymiques sont sévères, et les épisodes maniaques sont les plus nombreux.

Dans notre étude, tous les patients ont au moins 2 **facteurs de gravité** et la majorité en ont au moins 3, l'évolution clinique de ces patients est donc sévère. Les facteurs de gravité sont, du plus représenté au moins représenté dans notre série : les comorbidités, principalement addictives, les symptômes psychotiques, la mauvaise observance, l'âge de début précoce, le passage à l'acte et les hospitalisations fréquentes.

**Sur le plan évolutif**, seulement un tiers des patients a présenté une bonne évolution du trouble bipolaire, alors que les autres patients ont présenté une évolution irrégulière, voire mauvaise, marquée par une mal-observance du traitement.

Notre série illustre très bien les données de la littérature, en particulier l'étude de Cassidy et al., alors que nous ne disposons pas de tous les éléments nous permettant d'évaluer les caractéristiques cliniques étudiées par Ruzickova et al., telles que l'IMC. En conclusion, les bipolaires diabétiques ont une fréquence et une durée plus grandes d'hospitalisation que les patients sans diabète. Ils ont une fréquence plus importante d'épisodes maniaques sévères nécessitant l'hospitalisation. Ils ont également une évolution plus sévère, compliquée par de nombreux facteurs de gravité, et marquée par des répercussions professionnelles et familiales.

## 2. Du Trouble Bipolaire sur le Diabète

La répartition des patients selon l'intervalle d'âge montre, dans notre série, une nette prédominance de sujets de plus de 40 ans. Rappelons que le trouble bipolaire apparaît vers le début de l'âge adulte et que le diabète de type 2 concerne les sujets de plus de 50 ans, expliquant l'âge de l'un des six patients. Le diabète de type 1 débute à un âge très jeune, ce qui explique que le seul sujet de moins de 40 ans soit atteint de ce type de diabète. Quant aux quatre autres patients, l'un est diabétique de type 1 et les trois autres ont un type 2, ce qui laisse présumer un âge de début relativement précoce de leur diabète. Les données de la littérature rapportent également que le diabète survient à un âge plus jeune chez les bipolaires que dans la population générale, d'où l'importance d'une recherche précoce du diabète chez les patients bipolaires.

Le diabète et le trouble bipolaire sont des pathologies « cycliques » avec des décompensations de type hyper/hypoglycémie et manie/dépression. Il est donc intéressant d'étudier la relation chronologique entre les deux maladies. On peut en effet observer un certain parallélisme, à relativiser cependant puisque le nombre limité de cas étudiés ne nous permet pas d'obtenir des résultats significatifs. Dans la plupart des épisodes thymiques présentés chez les six patients de notre série au cours de leur évolution, un déséquilibre glycémique à type d'hyperglycémie apparaît. Cette décompensation semble secondaire mais il est difficile de savoir si l'accès thymique a été précédé ou suivi d'une

hyperglycémie, puisque cette dernière peut être ignorée jusqu'à l'arrivée à l'hôpital et la réalisation d'un bilan sanguin de contrôle.

L'obtention d'un équilibre glycémique a été suivie d'une stabilisation du trouble psychiatrique, ce qui montre le rôle du traitement du diabète dans la rémission du trouble bipolaire. Une certaine concordance existe entre nos résultats et les données de la littérature, concernant le déséquilibre glycémique observé chez les patients diabétiques avec un trouble psychiatrique, qui est ici le trouble bipolaire.

Aucune complication diabétique, aiguë ou chronique, n'a été observée chez les six patients de l'étude, alors que des études montrent qu'elles sont fréquentes et précoces. La date de début relativement récente de leur diabète pourrait en être une explication (le diabète de type 1 a été découvert chez deux patients en 2002 et le diabète de type 2 a été découvert chez les quatre autres patients en 2006-2007). Elle pourrait également s'expliquer par une recherche insuffisante des complications telles que le décrivent des études, l'accès aux soins médicaux étant limité chez ces patients et les psychiatres accordant moins d'attention à leur diabète qu'à leur trouble bipolaire. Il faut donc rester vigilant et dépister régulièrement les complications du diabète en raison du cloisonnement des spécialités qui peut amener à négliger l'une des deux maladies.

L'évolution clinique et le suivi du diabète chez les patients de notre étude est variable : ces deux éléments sont satisfaisants dans la moitié des cas seulement. Dans trois cas sur six, le diabète est déséquilibré en raison d'une mauvaise observance thérapeutique, en particulier diététique, et d'un suivi irrégulier.

En conclusion, la présence du trouble bipolaire peut être à l'origine d'une survenue précoce du diabète, de déséquilibres glycémiques, de complications diabétiques et d'une évolution sévère de ce diabète.

## C. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

La prise en charge thérapeutique de l'association du trouble bipolaire au diabète nécessite une équipe multidisciplinaire et repose sur la coopération entre les psychiatres et les médecins somaticiens. La psychiatrie de liaison a donc toute sa place dans cette comorbidité, elle propose diverses interventions au sein de l'hôpital général, permettant de traiter le patient dans sa globalité [80,81,117,118].

Bien entendu, cette prise en charge requiert en premier lieu la stabilisation de l'humeur et l'équilibre glycémique. Un contrôle et suivi réguliers, une éducation du patient sont également indispensables [81,111].

### 1. Traitement du Trouble Bipolaire

Pour le premier épisode maniaque, tous les patients ont reçu un traitement neuroleptique classique et un thymorégulateur a été ajouté chez deux patients seulement. L'APA recommande dans l'accès maniaque une monothérapie par un thymorégulateur (de préférence lithium ou valproate) ou par l'olanzapine (antipsychotique atypique). En cas d'épisode sévère ou psychotique, un antipsychotique, de préférence atypique, peut être associé au thymorégulateur. Un tiers des patients a pu bénéficier du traitement recommandé, le thymorégulateur n'étant pas suffisamment administré.

Pour le premier épisode dépressif, la moitié des patients ont été traités par l'association de neuroleptiques conventionnels et d'antidépresseurs. Le cas n°3 n'a reçu qu'un traitement neuroleptique classique et le cas n°4 n'a bénéficié que d'antidépresseurs (ISRS et tricyclique). L'APA recommande dans l'accès dépressif majeur l'association d'un thymorégulateur et d'un antidépresseur. Un antipsychotique atypique est ajouté en cas de symptômes psychotiques. Cette insuffisance chez les cas n°3 et 4 s'explique par l'inauguration du trouble bipolaire avec un épisode dépressif, ce mode de début étant responsable de fréquentes erreurs diagnostiques.

Pour les épisodes en 2006 et 2007, le traitement a été administré comme suit :

- ***Episodes maniaques sans caractéristiques psychotiques*** : 2 épisodes ont été traités par thymorégulateur (Tégréto<sup>®</sup> pour l'un et Dépakine<sup>®</sup> pour l'autre) et neuroleptique conventionnel, 1 autre épisode a été traité par neuroleptique conventionnel seulement. Par conséquent, 2 épisodes ont été traités selon les recommandations actuelles, mais le 3<sup>e</sup> aurait dû bénéficier d'un thymorégulateur.
- ***Episodes maniaques avec caractéristiques psychotiques*** : les 2 épisodes ont été traités par neuroleptique conventionnel et un thymorégulateur (Dépakine<sup>®</sup>) a été ajouté dans un cas. L'APA recommande pour la manie psychotique l'association d'un thymorégulateur à un neuroleptique (de préférence atypique). L'un des épisodes a donc été traité suivant les recommandations mais le second n'a pas été mis sous thymorégulateur.
- ***Episodes hypomaniaques*** : les 2 épisodes ont été traités par thymorégulateur et neuroleptique conventionnel, auxquels a été associé un antidépresseur pour l'un des 2 épisodes. Le traitement de l'hypomanie repose sur l'administration d'un thymorégulateur, auquel peut s'ajouter un neuroleptique (atypique de préférence), ce qui correspond au traitement des patients de notre série. De plus, l'ajout d'un antidépresseur s'explique par la fréquence élevée des dépressions dans les formes atténuées de la bipolarité.
- ***Episode dépressif majeur*** : cet épisode a d'abord été traité par antipsychotique atypique, neuroleptique classique et antidépresseur, puis en phase préventive ont été associés un antipsychotique atypique et un thymorégulateur. L'APA recommande l'utilisation d'un régulateur de l'humeur dès le début d'un épisode dépressif majeur entrant dans le cadre d'un trouble bipolaire.

Dans notre étude, une majorité d'antidépresseurs utilisés sont tricycliques, dont l'utilisation est à éviter selon les recommandations actuelles, puisqu'ils peuvent entraîner un virage maniaque ou une accélération des cycles, ainsi qu'une hyperglycémie.

Quand le trouble bipolaire est associé à un diabète, son traitement comporte quelques particularités. Les antipsychotiques atypiques sont à éviter si des facteurs de risque

cardio-vasculaires sont présents, tels que le diabète, l'obésité, l'hyperlipidémie... L'épisode dépressif majeur sus-décrit a été notamment traité par un antipsychotique atypique (Zyprexa®) chez un patient diabétique et obèse. L'olanzapine aurait du être évitée ou remplacée.

Le traitement du trouble bipolaire évolue dans le temps vers une meilleure prise en charge, favorisée par un diagnostic adéquat de la maladie. Le clinicien doit être attentif aux signes qui orientent vers la bipolarité, et vigilant face au traitement à prescrire. De plus, les psychotropes doivent être minutieusement choisis pour le traitement d'un trouble bipolaire avec diabète comorbide. De manière générale, il faut privilégier les thymorégulateurs, éviter les antidépresseurs tricycliques et être prudent quant à l'utilisation des antipsychotiques atypiques.

## 2. Traitement du Diabète

Les circonstances de découverte les plus fréquentes sont fortuites dans notre étude, ceci montre que le service de psychiatrie de l'HMIMV procède de façon systématique à un dépistage du diabète chez les patients bipolaires en demandant un ionogramme sanguin avec glycémie à jeun. Le patient est ensuite adressé à la consultation de médecine interne. Sur le plan thérapeutique, tous les patients de notre série ont été mis sous régime diététique, ce qui correspond aux recommandations actuelles pour le traitement du diabète. En revanche, les mesures hygiéno-diététiques ne sont pas complètes car l'activité physique semble insuffisante chez ces patients. Selon les cas, un traitement médicamenteux a pu être ajouté, à savoir une insulinothérapie pour les diabétiques de type 1, un antidiabétique oral ou une insulinothérapie pour les cas de diabète de type 2 non équilibrés sous régime seul.

En conclusion, conformément aux recommandations, le service de psychiatrie de l'HMIMV réalise un bilan systématique chez les patients bipolaires à la recherche d'un diabète. Sa prise en charge est alors précoce, assurée par une coordination des soins entre

psychiatres et internistes. Le traitement du diabète suit les mêmes principes de base qu'il soit ou non associé à un trouble bipolaire.

### 3. Interactions médicamenteuses

Les antidiabétiques oraux prescrits dans notre étude sont les sulfamides hypoglycémiant (Amarel®), qui peuvent interagir avec les antidépresseurs tricycliques et les IMAO, augmentant le risque d'hypoglycémie. A noter que l'un des patients de notre série (cas n°6) s'est vu prescrire ce type d'association, qui doit être évitée. Ce patient ne semble toutefois pas avoir présenté d'hypoglycémie d'après les observations du dossier médical. Par conséquent, la prise en charge d'un trouble bipolaire associé à un diabète doit prendre en compte les interactions médicamenteuses possibles entre le traitement du trouble bipolaire et celui du diabète.

### 4. Observance thérapeutique

Nous pouvons constater dans notre étude que la mauvaise observance dans le diabète concerne surtout les mesures hygiéno-diététiques. La mal-observance dans le trouble bipolaire est aussi bien observée au cours des accès maniaques (optimisme excessif) que dépressifs (découragement). L'association du trouble bipolaire au diabète accentue cette mal-observance : le nombre multiple de médicaments, la longue durée du traitement et les éventuels effets secondaires contribuent à réduire l'observance thérapeutique. Tous ces éléments concourent à une évolution plus sévère du trouble bipolaire et du diabète, une altération du pronostic, et une augmentation de la morbidité, de la mortalité et des coûts générés.

Pour améliorer l'observance thérapeutique, un partenariat dans la relation médecin-malade est nécessaire, et la psychoéducation est également un élément-clé.

# CONCLUSION

Notre étude illustre de multiples et divers aspects de l'association du trouble bipolaire au diabète. Tout d'abord, la proportion de diabétiques parmi les patients bipolaires hospitalisés dans le service de psychiatrie de l'HMIMV en 2006 et 2007 est relativement importante. Peu d'études se sont penchées sur cette comorbidité, bien que sa fréquence est plus importante que ne le prédit le seul hasard. Des liens étiopathogéniques étroits existent entre les deux pathologies, mais notre étude ne permet pas de les mettre en évidence. Les facteurs environnementaux sont nombreux : l'apparition d'un diabète chez un bipolaire peut être liée à des facteurs de risque cardio-vasculaires, essentiellement l'obésité ; les problèmes familiaux sont souvent rencontrés chez les diabétiques ayant développé des troubles psychiatriques. L'association des deux maladies peuvent être expliquée par d'autres mécanismes : génétiques, neuro-anatomopathologiques, et physiopathologiques, en particulier par l'hypercortisolémie. Certains psychotropes peuvent augmenter le risque de diabète, surtout les antipsychotiques atypiques, mais aussi les antidépresseurs tricycliques.

En revanche, notre série montre le retentissement clinique et évolutif que peut avoir une pathologie sur l'autre. L'évolution du trouble bipolaire est sévère, émaillée de nombreux facteurs de gravité, d'une morbidité importante et d'une désinsertion professionnelle. L'obtention d'un équilibre glycémique permet la stabilisation de l'accès thymique, ce qui montre l'influence du diabète sur le trouble bipolaire. Les données de la littérature informent sur la fréquence des complications liées au diabète et des déséquilibres métaboliques en cas de trouble psychiatrique. La vigilance est donc de rigueur, d'autant plus que les patients bipolaires avec un diabète comorbide ont un accès plus limité aux soins que les patients non diabétiques. L'évolution sévère des deux maladies s'explique également par la fréquence de la mauvaise observance, qui contribue à l'altération du pronostic.

La prise en charge thérapeutique de l'association du trouble bipolaire au diabète nécessite une équipe multidisciplinaire et repose sur la coopération entre les psychiatres et les médecins somaticiens. La psychiatrie de liaison a donc toute sa place dans cette

comorbidité, elle propose diverses interventions au sein de l'hôpital général, permettant de traiter le patient dans sa globalité. Bien entendu, cette prise en charge doit être précoce et requiert en premier lieu la stabilisation de l'humeur et l'équilibre glycémique. Elle présente toutefois quelques particularités dans le cadre de l'association du trouble bipolaire au diabète. Les antipsychotiques atypiques doivent être évités ou prescrits sous étroite surveillance, les antidépresseurs tricycliques doivent également être évités. Les psychotropes à privilégier sont les thymorégulateurs et les ISRS. Les interactions médicamenteuses possibles entre psychotropes et médication anti-diabétique doivent être prises en compte dans le traitement.

Un contrôle et un suivi réguliers, une éducation du patient sont également indispensables, ils permettent l'amélioration de l'observance thérapeutique et le succès du traitement à long terme. Un dépistage systématique et une surveillance clinique étroite des paramètres métaboliques sont donc recommandés chez les patients bipolaires, en particulier s'ils sont traités par antipsychotiques atypiques et s'ils ont des facteurs de risque. Le traitement doit être adapté en fonction de ces paramètres et les facteurs de risque doivent être corrigés et traités. Les psychiatres ne doivent pas hésiter à référer le patient à un spécialiste pour prise en charge adéquate. Un dépistage systématique et minutieux des symptômes psychopathologiques est également nécessaire chez les diabétiques.

# **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] H. NHI BARTE, I. GASMAN. Psychiatrie de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte. Masson 2003, p.312
- [2] J-D. GUELFY, F. ROUILLON. Manuel de psychiatrie. Elsevier Masson, 2007
- [3] AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM-IV-TR Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux: Texte révisé. Elsevier Masson, 2004
- [4] SACHS G-S., CARPENTER D-A. Expert consensus guideline series, Medication treatment of bipolar disorder 2000, A post graduate medicine special report, April 2000; 16-47
- [5] BOURGEOIS M-L. Les troubles bipolaires maniaco-dépressifs, éléments de prospective. Synapse, 2001 ; 178 : 35-40
- [6] HENRY C., GAY C. Maladie maniaco-dépressive ou troubles bipolaires. Encyclopédie Orphanet, septembre 2003
- [7] BOURGEOIS M., VERDOUX H., HENRY-DESMOTES-MAINARD Ch. Clinique des troubles bipolaires de l'humeur (le spectre bipolaire), dans les troubles bipolaires, T. LEMPERIERE, 1996, chap. 2 : 21-57
- [8] C. PERDRIZET-CHEVALLIER, E.G. HANTOUCHE. Évolution des aspects cliniques et thérapeutiques des troubles bipolaires. Ann Méd Psychol 2001 ; 159 : 654-60
- [9] M. LEBOYER. Troubles bipolaires, pratiques, recherches et perspectives. John Libbey Eurotext, 2005
- [10] VERDOUX H., BOURGEOIS M-L. Les manies délirantes, dans Les troubles bipolaires de l'humeur, M-L. BOURGEOIS, H. VERDOUX, 1995, Chap. 8 : 97-108
- [11] F. ROUILLON. Epidémiologie des troubles psychiatriques. Annales Médico Psychologiques 166 (2008) 63–70
- [12] J. ANGST, A. GAMMA, P. LEWINSOHN. The evolving epidemiology of bipolar disorder. World Psychiatry. 2002 October; 1(3):146–148.

- [13] ANGST J. A new bipolar spectrum concept: A brief review. *Bipolar Disord* 2002; 4(suppl.1):1–14.
- [14] S. PINI, V. DE QUEIROZ, D. PAGNIN, L. PEZAWAS, J. ANGST, G.B. CASSANO, H-U. WITTCHEN. Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. *European Neuropsychopharmacology* 15 (2005) 425 – 434
- [15] PETITJEAN F. Traitement pharmacologique du trouble bipolaire, les actualités en psychiatries. *HS Oct 2002* : 1-10
- [16] M. SAJATOVIC. Bipolar Disorder: Disease Burden. *Am J Manag Care*. 2005; Vol 11:S80-S84.
- [17] E.G. HANTOUCHE, H.S. AKISKAL. Chapitre I – Reconnaître la bipolarité : son identité, sa fréquence et ses risques. *Annales Médico Psychologiques* 162 (2004) 155–159
- [18] D.M. HILTY, K.T. BRADY, R.E. HALES. A Review of Bipolar Disorder Among Adults. *Psychiatr Serv* 50:201-213, February 1999.
- [19] R.H. PERLIS. Misdiagnosis of Bipolar Disorder. *Am J Manag Care*. 2005; Vol 11:S271-S274.
- [20] E.G. HANTOUCHE, H.S. AKISKAL. Chapitre III – Traiter le patient bipolaire. *Annales Médico Psychologiques* 162 (2004) 164–168.
- [21] P. STANG, C. FRANK, M. ULCICKAS YOOD, K. WELLS, S. BURCH, B. MUMA. Bipolar Disorder Detection, Ascertainment, and Treatment. Primary Care Physician Knowledge, Attitudes, and Awareness. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2006;8:147-152.
- [22] K.S. GRISWOLD, L.F. PESSAR. Management of Bipolar Disorder. *Am Fam Physician* 2000;62:1343-53, 1357-8.
- [23] P.B. MITCHELL, G.S. MALHI, J.R. BALL. Major advances in bipolar disorder. *MJA* 2004; 181 (4): 207-210

- [24] C. GAY. Conséquences sociales des troubles bipolaires. Congrès de l'Encéphale, Janvier 2006.
- [25] P.B. MITCHELL, J.R. BALL, J.A. BEST, B.M. GOULD, G.S. MALHI, G.J. RILEY, I.G. WILSON. The management of bipolar disorder in general practice. MJA 2006; 184 (11): 566-570.
- [26] M. BERK, L. BERK, K. MOSS, S. DODD, G.S. MALHI. Diagnosing bipolar disorder: how can we do it better? MJA 2006; 184 (9): 459-462.
- [27] AKISKAL HS, BOURGEOIS ML, ANGST J, et al. Re-evaluating the prevalence and the diagnostic compositions within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. J Affect Disord 2000;59(suppl 1):5-30.
- [28] HANTOUCHE EG. Le spectre des troubles bipolaires. « dossier : Les Troubles Bipolaires » Santé Mentale, 56. mars 2001. p. 22-8.
- [29] HANTOUCHE EG, KOCHMAN F, AKISKAL HS. Évaluation des tempéraments affectifs : version complète d'auto-évaluation. Encéphale 2001;27(sp, 3):24-30.
- [30] ANGST J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. J Affect Disord 1998;50:143-52.
- [31] R.M.A. HIRSCHFELD. Screening for Bipolar Disorder. Am J Manag Care, 2007; Vol 13:S164-S169.
- [32] J. LEBLANC, P. CURRAS. Les traitements pharmacologiques du trouble bipolaire. Le clinicien novembre 2001.
- [33] K.N. FOUNTOULAKIS, E. VIETA, M. SIAMOULI, M. VALENTI, S. MAGIRIA, T. ORAL, D. FRESNO, P. GIANNAKOPOULOS, G.S. KAPRINIS. Treatment of bipolar disorder: a complex treatment for a multi-faceted disorder. Annals of General Psychiatry 2007, 6:27.

- [34] R. ALBERTO MORENO, D. HUPFELD MORENO, M. BRITTO DE MACEDO SOARES, R. RATZKE. Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *Rev. Bras. Psiquiatr.* vol.26 suppl.3 São Paulo Oct. 2004.
- [35] R.J. LEO, R. NARENDRAN. Anticonvulsant Use in the Treatment of Bipolar Disorder: A Primer for Primary Care Physicians. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 1999;1:74-84.
- [36] BOURGEOIS M-L., VERDOUX H. Indices et facteurs prédictifs de bipolarité dans les états dépressifs. *Ann. Méd. Psychol.*, 1996 ; 154 : 577-88
- [37] ALLILAIRE J.-F., HANTOUCHE E.-G., SECHTER D., BOURGEOIS M.-L., AZORIN J.M., LANCRENON S., CHATENET-DUCHENE L., AKISKAL H.-S. Fréquence et aspects cliniques du trouble bipolaire II dans une étude multicentrique française : EPIDEP. *L'Encéphale* 2001, vol. 27, no2, pp. 149-158.
- [38] M. MAZIADE, C. MERETTE, Y.C. CHAGNON, M.-A. ROY. Génétique de la schizophrénie et de la maladie bipolaire. *M/S : médecine sciences*, vol. 19, n° 10, 2003, p. 960-966.
- [39] H.K. MANJI, J.A. QUIROZ, J.L. PAYNE, J. SINGH, B.P. LOPES, J.S. VIEGAS, C.A. ZARATE. The underlying neurobiology of bipolar disorder. *World Psychiatry*, 2003 October; 2(3): 136–146.
- [40] F. KAPCZINSKI, B. NORONHA FREY, V. ZANNATTO. Physiopathology of bipolar disorders: what has changed in the last 10 years? *Rev. Bras. Psiquiatr.* vol.26 suppl.3 São Paulo Oct. 2004.
- [41] C. HENRY, C. GAY. Etat de la recherche dans les troubles bipolaires. *Encyclopédie Orphanet*, janvier 2004.
- [42] R. JEANNINGROS, A. KALADJIAN. Neuroanatomie structurale cérébrale des troubles bipolaires. *L'Information Psychiatrique*, Volume 83, Numéro 2, 107-16, Février 2007, *Neurosciences en 2007*.

- [43] P. DROUIN, J.F. BLICKLE, B. CHARBONNEL, E. ESCHWEGE, P.J. GUILLAUSSEAU, P.F. PLOUIN, J.M. DANINOS, N. BALARAC, J.P. SAUVANET. Diagnostic et classification du diabète sucré - Les nouveaux critères, Rapport des experts de l'ALFEDIAM. *Diabetes & Metabolism* (Paris) 1999, 25, 72-83
- [44] C SACHON, P CORNET, A GRIMALDI. Diagnostic du diabète. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 3-0800, 1999, 4 p
- [45] P. DARMON. Nouvelle classification et nouveaux critères diagnostiques du diabète et des troubles de la glycorégulation. *Sang Thrombose Vaisseaux*. Volume 11, Numéro 4, 240-6, Avril 1999, Mini-revues
- [46] TOURNANT F, HEURTIER A, BOSQUET F, GRIMALDI A. Classification du diabète sucré. Critères diagnostiques et dépistage. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-366-A-10, 1998, 13 p.
- [47] D. CHEVENNE, D. PORQUET. Génétique et critères diagnostiques du diabète sucré. *Annales de Biologie Clinique*, Volume 57, Numéro 4, 427-35, Juillet - Août 1999, Dossier : 5e journée scientifique de la SFBC
- [48] P.-J. GUILLAUSSEAU, M. VIRALLY, F. MAUVAIS-JARVIS, M. MARTINEZ, J.-P. KEVORKIAN, A. WARNET. Diabète de type 2 : le point sur le diagnostic, la classification et la pathogénie. *Sang Thrombose Vaisseaux*, Volume 12, Numéro 10, 658-63, Décembre 2000, Mini-revues : Perspectives cardiovasculaires
- [49] Stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications. *Diabetes & Metabolism* Vol 26, N° SUP 5 - septembre 2000 p. 10
- [50] B. CHARBONNEL, B. BOUHANICK, C. LE FEUVRE, B. BAUDUCEAU, N. DANCHIN, JF. GAUTIER, A. GRIMALDI, P. HENRY, F. PAILLARD, D. PALLO, C. PIOT, P. SABOURET. Recommandations SFC/ALFEDIAM sur la prise en charge du patient diabétique vu par le cardiologue. *Diabetes & Metabolism* Vol 30, N° 2-C2 - avril 2004 p. 3

- [51] ESCHWEGE E. Épidémiologie du diabète de type 2, diagnostic, prévalence, facteurs de risque, complications. Archives des maladies du coeur et des vaisseaux, Congrès Ateliers de Deauville, Deauville , FRANCE (21/06/2000) 2000, vol. 93, NS4 (66 p.) (24 ref.), pp. 13-17
- [52] FONTBONNE A., SIMON D. Épidémiologie du diabète. Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-366-B-10, 2001, 9 p.
- [53] L. PERLEMUTER, J.-L. SELAM, G. COLLIN DE L'HORTET. Diabète et maladies métaboliques. Elsevier Masson, 2003
- [54] GHARBI MH, AJDI F. Epidémiologie du diabète sucré au Maroc. Présentation au deuxième congrès maghrébin d'Endocrinologie Diabétologie Nutrition. Fèz, 24-27 novembre 2005, page 33.
- [55] DUBOIS-LAFORGUE D. Étiologie et physiopathologie du diabète de type 1. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-366-C-10, 2007.
- [56] RIGALLEAU V., LANG J., GIN H. Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-366-D-10, 2007.
- [57] J.M. MOOY, H. DE VRIES, P.A. GROOTENHUIS, L.M. BOUTER, R.J. HEINE. Major Stressful Life Events in Relation to Prevalence of Undetected Type 2 Diabetes. Diabetes Care, Volume 23, Number 2, P1 9 7–201, February 2000
- [58] A. SEPA, A. FRODI, J. LUDVIGSSON. Mothers' Experiences of Serious Life Events Increase the Risk of Diabetes-Related Autoimmunity in Their Children. Diabetes Care, Volume 28, Number 10, P2394–2399, October 2005
- [59] S. FRIEDMAN. Diabète insulinodépendant, stress et troubles psychiatriques. Colloque interdisciplinaire sur le thème Stress et immunité : de la clinique à la recherche les 4 et 5 octobre 1999 au Carré des Sciences. Paris

- [60] A. SEPA, J. WAHLBERG, O. VAARALA, A. FRODI, J. LUDVIGSSON. Psychological Stress May Induce Diabetes-Related Autoimmunity in Infancy. *Diabetes Care*, Volume 28, Number 2, P290–295, February 2005
- [61] D. RACCAH. Épidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale Endocrinologie-Nutrition 10-366-I-10* (2004)
- [62] A. GRIMALDI, S. JACQUEMINET. *Guide pratique du diabète*. Elsevier Masson, 2005
- [63] B. VANDELEENE. Les complications aiguës du diabète. *Louvain Med.* 119: S260-S263, 2000.
- [64] KURY-PAULIN S., CACHOT V., PENFORNIS A. Cétoacidose diabétique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Endocrinologie-Nutrition, 10-366-H-10*, 2007.
- [65] BOROT S., KLEINCLAUSS C., PENFORNIS A. Coma hyperosmolaire. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Endocrinologie-Nutrition, 10-366-H-30*, 2007.
- [66] GRIMALDI A., SLAMA G., TUBIANA-RUFI N., HEURTIER A., SELAM J. L., SCHEEN A., SACHON C., VIALETTES B., ROBERT J.J., PERLEMUTER L. L'hypoglycémie du patient diabétique, *Diabetes & metabolism*, 1997, vol. 23, no1, pp. 100-108 (34 ref.)
- [67] S HALIMI, G ROSTOKER, JJ ALTMAN, C ATTALI, J BEAUNE, C BELORGEY-BISMUT, AM BOULDOUYRE-MAGNIER, D CORDONNIER, C DENIS, L DURANTEAU, A GRIMALDI, PJ GUILLAUSSEAU, F KOENIG, G LAGRUE, L MONNIER, J ORGIAZZI, M RAUCOULES-AIMÉ, H SALTIEL, D SIMON, M VARROUD-VIAL. Traitement médicamenteux du diabète de type 2. *Diabetes & Metabolism Vol 25, N° 6 - novembre 1999 p. 533*
- [68] GIN H ET RIGALLEAU V. Diététique et diabètes. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), *Endocrinologie-Nutrition, 10-366-R-10*, 1999, 6 p.

- [69] BLICKLE JF. Traitements oraux du diabète. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-366-R-20, 1999, 14 p
- [70] BLICKLE JF. Actualités sur les traitements oraux du diabète. Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-366-R-25, 2002, 5 p.
- [71] F. BOSQUET, A. HARTEMANN-HEURTIER. Insulinothérapie dans le diabète de type 2. Encyclopédie Médico-Chirurgicale Endocrinologie-Nutrition 10-366-R-30 (2004)
- [72] JF BLICKLE. Les études de prévention médicamenteuse du diabète de type 2 doivent-elles nous amener à changer nos prescriptions ? Diabetes & Metabolism Vol 29, N° 5 - novembre 2003 pp. 547-553
- [73] H HANAIRE-BROUTIN. Insulinothérapie et autosurveillance glycémique : schéma thérapeutique et recommandations. Diabetes & Metabolism Vol 29, N° 2-C2 - avril 2003 pp. 21-25
- [74] Y SARFATI. Troubles mentaux liés à une pathologie somatique. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 7-0190, 1998, 4 p
- [75] T. LEMPERIERE. Dépression et comorbidités somatiques. Masson, Mai 2004, p203-205
- [76] T GADALLA. Association des troubles de l'humeur concomitants et des maladies chroniques avec l'incapacité et la qualité de vie en Ontario, Canada. Maladies chroniques au Canada, Vol 28, No 4, 2008, p166-173
- [77] M. RUZICKOVA, C. SLANEY, J. GARNHAM, M. ALDA. Clinical Features of Bipolar Disorder With and Without Comorbid Diabetes Mellitus. Can J Psychiatry 2003;48: 458–461
- [78] EIBER R., BERLIN I., GRIMALDI A., BISSERBE J.C. Diabète insulino-dépendant et pathologie psychiatrique : revue générale clinique et épidémiologique. L'Encéphale, 1997, vol. 23, no5, pp. 351-357

- [79] VILA G., ROBERT J.J., JOS J., MOUREN-SIMEONI M.C. Diabète insulino-dépendant de l'enfant et de l'adolescent: intérêt du suivi pédopsychiatrique. Congrès Société française de pédiatrie. Réunion d'automne 1997, vol. 4, no 7, pp. 691-701 (40 réf.), pp. 615-622
- [80] R.S. MCINTYRE, D.A. MANCINI, M.M. PEARCE, P. SILVERSTONE, P. CHUE, V.L. MISENER, J.Z. KONARSKI. Mood and Psychotic Disorders and Type 2 Diabetes: A Metabolic Triad. *Canadian Journal Of Diabetes*. 2005;29(2):122-132.
- [81] P. TOALSON, S. AHMED, T. HARDY, G. KABINOFF. The Metabolic Syndrome in Patients With Severe Mental Illnesses. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004;6:152–158
- [82] W.T. REGENOLD, R.K. THAPAR, C. MARANO, S. GAVIRNENI, P.V. KONDAPAVULURU. Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use. *Journal of Affective Disorders* 70 (2002) 19–26
- [83] F. CASSIDY, E. AHEARN, J. CARROLL. Elevated Frequency of Diabetes Mellitus in Hospitalized Manic-Depressive Patients. *Am J Psychiatry* 156:1417-1420, September 1999 American Psychiatric Association
- [84] LARS VEDEL KESSING, FLEMMING MØRKEBERG NILSSON, VOLKERT SIERSMA, PER KRAGH ANDERSEN. Elevated sorbitol concentration in the cerebrospinal fluid of patients with mood disorders. *Psychoneuroendocrinology* 25 (2000) 593–606
- [85] K. RANGA RAMA KRISHNAN. Psychiatric and Medical Comorbidities of Bipolar Disorder. *Psychosomatic Medicine* 67:1-8 (2005) American Psychosomatic Society
- [86] KILBOURNE AM, CORNELIUS JR, HAN X, PINCUS HA, SHAD M, SALLOUM I, CONIGLIARO J, HAAS GL. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2004 Oct;6(5):368-73.

- [87] C. STAVE, F. RAPPARD, R. MCINTYRE, C. O'BRIEN, Self-reported medical comorbidity and resulting interactions with health care providers in US patients with schizophrenia or bipolar disorder. *European Psychiatry* 22 (2007) S335-S336
- [88] J.W. NEWCOMER. Metabolic Syndrome and Mental Illness. *Am J Manag Care*. 2007;13:S170-S177
- [89] LARS VEDEL KESSING, FLEMMING MØRKEBERG NILSSON, VOLKERT SIERSMA, PER KRAGH ANDERSEN. Increased risk of developing diabetes in depressive and bipolar disorders? *Journal of Psychiatric Research* 38 (2004) 395–402
- [90] J. BEYER, M. KUCHIBHATLA, K. GERSING, K. RANGA, R. KRISHNAN. Medical Comorbidity in a Bipolar Outpatient Clinical Population. *Neuropsychopharmacology* (2005) 30, 401–404, advance online publication, 10 November 2004.
- [91] MORRISS R, MOHAMMED FA. Metabolism, lifestyle and bipolar affective disorder. *J Psychopharmacol*. 2005 Nov;19(6 Suppl):94-101.
- [92] TAKANORI KAWAMOTO, YUKIO HORIKAWA, TAKESHI TANAKA, NORIKO KABE, JUN TAKEDA, MASAHIKO MIKUNI. Genetic variations in the WFS1 gene in Japanese with type 2 diabetes and bipolar disorder. *Molecular Genetics and Metabolism* 82 (2004) 238–245
- [93] D ALLISON, R BERGMAN, J BUSE, P CAVAZZONI, F FIEDOREK, R GANGULI, A GREENSPAN, D KENDALL, R LEONGE, A LOEBEL, P LUSTMAN, H MELTZER, J NEWCOMER, J RACOOSIN, B ROTH, M SERNYAK, J THAKORE, D WIRSHING, W WIRSHING. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care*, Volume 27, Number 2, P596-601, February 2004
- [94] J.A. LIEBERMAN. Metabolic Changes Associated With Antipsychotic Use. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004;6[suppl 2]:8–13

- [95] NASRALLAH HA. Factors in antipsychotic drug selection: tolerability considerations. *CNS Spectr.* 2003 Nov;8(11 Suppl 2):23-5.
- [96] L. CITROME, A. JAFFE, J. LEVINE, B. ALLINGHAM, J. ROBINSON. Relationship Between Antipsychotic Medication Treatment and New Cases of Diabetes Among Psychiatric Inpatients. *Psychiatr Serv* 55:1006-1013, September 2004 American Psychiatric Association
- [97] G.M. SIMPSON. Atypical Antipsychotics and the Burden of Disease. *Am J Manag Care.* 2005;11:S235-S241
- [98] K.D. MCLAREN, L.B. MARANGELL. Special considerations in the treatment of patients with bipolar disorder and medical co-morbidities. *Annals of General Hospital Psychiatry* 2004, 3:7
- [99] GOODNICK PJ, HENRY JH, BUKI VM. Treatment of depression in patients with diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry.* 1995 Apr;56(4):128-36.
- [100] MCINTYRE RS, SOCZYNSKA JK, KONARSKI JZ, KENNEDY SH. The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: synthesis and mechanisms. *Expert Opin Drug Saf.* 2006 Jan;5(1):157-68.
- [101] O.E. OKOSIEME, A. CAMPBELL, K. PATTON, M.L. EVANS. Transient Diabetes Associated With Withdrawal of Lithium Therapy. *Diabetes Care* 29:1181 2006 the American Diabetes Association
- [102] SARAN AS. Antidiabetic effects of lithium. *J Clin Psychiatry.* 1982 Sep;43(9):383-4.
- [103] JONES GR, LAZARUS JH, DAVIES CJ, GREENWOOD RH. The effect of short term lithium carbonate in Type II diabetes mellitus. *Horm Metab Res.* 1983 Sep;15(9):422-4.
- [104] VESTERGAARD P, SCHOU M. Does long-term lithium treatment induce diabetes mellitus? *Neuropsychobiology.* 1987;17(3):130-2.

- [105] A. B. DALMAU, B. K. BERGMAN, AND B. G. BRISMAR. Somatic Morbidity Among Patients Diagnosed With Affective Psychoses and Paranoid Disorders; A Case-Control Study. *Psychosomatics* 39:253-262, June 1998. The Academy of Psychosomatic Medicine
- [106] WAZIRI R, NELSON J. Lithium in diabetes mellitus: a paradoxical response. *J Clin Psychiatry*. 1978 Jul;39 (7):623-5.
- [107] D.C. HENDERSON, E. CAGLIERO, C. GRAY, R.A. NASRALLAH, D.L. HAYDEN, D.A. SCHOENFELD, D.C. GOFF. Clozapine, Diabetes Mellitus, Weight Gain, and Lipid Abnormalities: A Five-Year Naturalistic Study. *Am J Psychiatry* 157:975-981, June 2000 American Psychiatric Association
- [108] MCINTYRE RS, KONARSKI JZ, MISENER VL, KENNEDY SH. Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications. *Ann Clin Psychiatry*. 2005 Apr-Jun;17(2):83-93.
- [109] J. CRADOCK-O'LEARY, A.S. YOUNG, E.M. YANO, MINGMING WANG, M.L. LEE. Use of General Medical Services by VA Patients With Psychiatric Disorders. *Psychiatr Serv* 53:874-878, July 2002 American Psychiatric Association
- [110] G. SULLIVAN, X. HAN, S. MOORE, K. KOTRLA. Disparities in Hospitalization for Diabetes Among Persons With and Without Co-occurring Mental Disorders. *Psychiatr Serv* 57:1126-1131, August 2006, American Psychiatric Association
- [111] MCELROY SL. Diagnosing and treating comorbid (complicated) bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 15:35-44.
- [112] I. HAGON-TRAUB, Les sulfonylurées sont-elles encore d'actualité ? *Revue Médicale Suisse* N° -650 publiée le 06/06/2001
- [113] AFSSAPS. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, octobre 2006

- [114] CORRUBLE E ET HARDY P. Observance du traitement en psychiatrie. Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris), Psychiatrie, 37-860-A-60, 2003, 6 p.
- [115] C. PLAUSSU. Le trouble bipolaire en médecine générale. L'Encéphale, 2006 ; 32 : 553-6, cahier 2
- [116] F. COLOM, D. LAM. Psychoeducation: improving outcomes in bipolar disorder. European Psychiatry 20 (2005) 359–364
- [117] A.-S. CHOCARD, J. MALKA, G. TOURBEZ, P. DUVERGER, B. GOHIER, J.-B. GARRE. Psychiatrie de liaison. Quelles sont les qualités exigibles d'une équipe de psychiatrie de liaison ? Annales Médico Psychologiques 163 (2005) 691–696
- [118] S. CREMADES. Le psychiatre de liaison : un interprète qui joue sa théorie. Annales Médico Psychologiques 163 (2005) 604–606



**ANNEXES**

## Annexe 1 : Critères diagnostiques des épisodes dépressifs, maniaques, hypomaniaques, mixtes et du trouble cyclothymique selon le DSM-IV [3,6,7]

### **Episode dépressif majeur**

A. Au moins cinq des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte de plaisir ou d'intérêt.

(1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet ou observée par les autres. NB: Eventuellement, irritabilité chez l'enfant et l'adolescent.

(2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

(3) Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. NB: Chez l'enfant, prendre en compte l'absence d'augmentation de poids attendue.

(4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

(5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).

(6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.

(7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).

(8) Diminution de l'aptitude à se concentrer ou à penser ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

(9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte.

C. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex. une substance donnant lieu à un abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale (p. ex. hypothyroïdie).

E. Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un Deuil, c.à.d. après la mort d'un être cher, les symptômes persistent pendant plus de deux mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur.

### **Episode maniaque**

A. Une période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée de façon anormale et persistante, pendant au moins une semaine (ou toute autre durée si une hospitalisation est nécessaire).

B. Au cours de cette période de perturbation de l'humeur, au moins 3 des symptômes suivants (4 si l'humeur est seulement irritable) ont persisté avec une intensité suffisante :

(1) Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.

- (2) Réduction du besoin de sommeil (par exemple le sujet se sent reposé après seulement 3 heures de sommeil).
- (3) Plus grande communicabilité que d'habitude ou désir de parler constamment.
- (4) Fuite des idées ou sensation subjective que les pensées défilent.
- (5) Distractibilité (par exemple, l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants).
- (6) Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice.
- (7) Engagement excessif dans des activités agréables, mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (par exemple la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).

C. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'un épisode mixte.

D. La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales ou des relations interpersonnelles, ou pour nécessiter l'hospitalisation afin de prévenir des conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui, ou bien il existe des caractéristiques psychotiques.

E. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques d'une substance (par exemple d'une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale généralisée (par exemple hyperthyroïdie).

### **Episode hypomaniaque**

A. Une période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée de façon persistante, expansive ou irritable, clairement différente de l'humeur non dépressive habituelle, et ce tous les jours pendant au moins 4 jours.

B. Au cours de cette période de perturbation de l'humeur, au moins 3 des symptômes suivants (4 si l'humeur est seulement irritable) ont persisté avec une intensité significative :

- (1) Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.
- (2) Réduction du besoin de sommeil (par exemple le sujet se sent reposé après seulement 3 heures de sommeil).
- (3) Plus grande communicabilité que d'habitude ou désir de parler constamment.
- (4) Fuite des idées ou sensation subjective que les pensées défilent.
- (5) Distractibilité (par exemple, l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants).
- (6) Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice.
- (7) Engagement excessif dans des activités agréables, mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (par exemple la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).

C. L'épisode s'accompagne de modifications indiscutables du fonctionnement, qui diffère de celui du sujet hors période symptomatique.

D. La perturbation de l'humeur et la modification du fonctionnement est perceptible pour les autres.

E. La sévérité de l'épisode n'est pas suffisante pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel ou social, ou pour nécessiter l'hospitalisation, et il n'existe pas de caractéristiques psychotiques.

F. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques d'une substance (par exemple d'une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale généralisée (par exemple hyperthyroïdie).

### **Episode mixte**

A. Les critères sont réunis à la fois pour un épisode maniaque et pour un épisode dépressif majeur (à l'exception des critères de durée), et cela presque tous les jours pendant au moins une semaine.

B. La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales ou des relations interpersonnelles, ou pour nécessiter l'hospitalisation afin de prévenir des conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui, ou bien il existe des caractéristiques psychotiques.

C. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques d'une substance (par exemple d'une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale généralisée (par exemple hyperthyroïdie).

### **Trouble cyclothymique**

A. Existence pendant au moins deux ans de nombreuses périodes pendant lesquelles des symptômes hypomaniaques sont présents et de nombreuses périodes pendant lesquelles des symptômes dépressifs sont présents sans que soient réunis les critères d'un épisode dépressif majeur. NB : Chez les enfants et adolescents, la durée doit être d'au moins un an.

B. Durant la période de 2 ans décrite ci-dessus (1 an chez les enfants et adolescents), le sujet n'a pas connu de période de plus de 2 mois consécutifs sans les symptômes décrits au critère A.

C. Aucun épisode dépressif majeur, épisode maniaque ou mixte n'est survenu au cours des 2 premières années du trouble.

D. Les symptômes thymiques évoqués au critère A ne sont pas mieux expliqués par un trouble schizoaffectif et ils ne sont pas surajoutés à une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou un trouble psychotique non spécifié.

E. Les symptômes thymiques évoqués au critère A ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (par ex. une substance donnant lieu à abus ou à un médicament) ou d'une affection médicale générale (par ex. une hypothyroïdie).

F. Les symptômes entraînent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

## Annexe 2 : Les symptômes psychotiques associés aux épisodes maniaques et dépressifs selon la CIM-10 et le DSM-IV [3,6,7,9,10]

### Manie avec symptômes psychotiques

- *Selon CIM-10* : L'augmentation de l'estime de soi et les idées de grandeur peuvent atteindre un degré délirant. L'irritabilité et la méfiance peuvent devenir des idées délirantes de persécution. Dans les formes sévères, surviennent des idées délirantes mégalomaniaques ou mystiques, à thème d'identité illustre ou de mission religieuse. La fuite des idées peut rendre le discours incompréhensible. On peut spécifier si besoin *le caractère congruent ou non congruent à l'humeur* des idées délirantes et des hallucinations. Les idées délirantes et les hallucinations non congruentes à l'humeur ne comportent pas de thèmes maniaques typiques : il peut s'agir de thème d'idées délirantes sans thème de grandeur ou de voix parlant directement au sujet sans charge affective majeure.
- *Selon DSM-IV* :
  - *Caractéristiques psychotiques congruentes à l'humeur* : le contenu du délire et des hallucinations concorde entièrement avec les thèmes maniaques typiques de surestimation de sa valeur, de son pouvoir, de sa connaissance, de son identité ou de ses relations avec une personne célèbre ou une divinité.
  - *Caractéristiques psychotiques non congruentes à l'humeur* : le contenu des idées délirantes et des hallucinations ne comporte pas les thèmes maniaques typiques. On retrouve des symptômes tels que des idées délirantes de persécution (non liées directement à des thèmes ou idées de grandeur), de pensées imposées ou des idées délirantes d'influence.

### Episode dépressif sévère avec symptômes psychotiques

- *Selon CIM-10* : L'épisode dépressif sévère est accompagné d'idées délirantes, d'hallucinations ou d'une stupeur dépressive. Les idées délirantes habituellement rencontrées sont des idées de culpabilité ou de péché, de ruine, de catastrophe imminente (dont le sujet peut s'attribuer la responsabilité). Les hallucinations auditives consistent habituellement en des voix diffamatoires ou accusatrices, et les hallucinations olfactives en des odeurs de putréfaction, d'immondice ou de décomposition. On peut si besoin spécifier *le caractère congruent ou non congruent à l'humeur de ces idées délirantes*. Les idées délirantes et les hallucinations non congruentes à l'humeur ne comportent pas de thèmes typiquement dépressifs : il peut s'agir d'idées délirantes sans contenu de culpabilité ou de punition méritée, ou de voix parlant directement au sujet d'événements sans charge affective particulière.
- *Selon DSM-IV* :
  - *Caractéristiques psychotiques congruentes à l'humeur* : le contenu des idées délirantes et des hallucinations concorde avec les thèmes dépressifs typiques de dévalorisation, de culpabilité, de maladie, de mort, de nihilisme, d'indignité ou de punition méritée.
  - *Caractéristiques psychotiques non congruentes à l'humeur* : le contenu des idées délirantes et des hallucinations ne comporte pas les thèmes dépressifs typiques de dévalorisation, de maladie, de mort, de nihilisme, d'indignité ou de punition méritée. On retrouve des symptômes tels que des idées délirantes de persécution (non liées directement à des thèmes dépressifs), de pensée imposée, de diffusion de la pensée ou des idées délirantes d'influence.

Annexe 3 : Critères DSM-IV du Trouble de l'humeur dû à [indiquer l'affection médicale générale] [3,75]

D. Une perturbation thymique au premier plan et persistante domine le tableau clinique et est caractérisée par l'un des deux (ou les deux) critères suivants :

- (1) humeur dépressive ou diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque les activités
- (2) élévation de l'humeur, ou humeur expansive ou irritable

E. Les antécédents, l'examen physique ou les examens complémentaires montrent clairement que la perturbation est la conséquence physiologique directe d'une affection médicale générale.

F. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un autre trouble mental (p. ex., Trouble de l'adaptation avec l'humeur dépressive en réponse au stress lié à une affection médicale générale).

G. La perturbation ne survient pas uniquement au décours d'un delirium.

H. Les symptômes entraînent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.

*Codification* selon le type :

**.32 avec caractéristiques dépressives** : Si une humeur dépressive prédomine, mais que les critères pour un Episode dépressif majeur ne sont pas remplis.

**.32 avec épisode d'allure de dépression majeure** : Si tous les critères pour un Episode dépressif sont réunis (à l'exception du Critère D)

**.30 avec caractéristiques maniaques** : Si une élévation de l'humeur ou une humeur expansive ou irritable prédomine.

**.33 avec caractéristiques mixtes** : **Si des symptômes dépressifs et maniaques sont présents, mais qu'aucun des deux ne prédomine.**

Annexe 4 : Principaux psychotropes cités dans notre travail

	<b>Dénomination Commune Internationale</b>	<b>Nom commercial</b>	<b>Présentation</b>
<i>Régulateurs de l'humeur</i>	Lithium	TERALITHE®	Cp 250mg
	Acide valproïque	DEPAKINE® Chrono 500	Cp LP 500 mg
	Carbamazépine	TEGRETOL®	Cp 200mg Cp Lp 200mg, 400mg
	Lamotrigine	LAMICTAL®	Cp 2mg, 5mg, 25mg, 50mg, 100mg, 200mg
	Gabapentine	NEURONTIN®	Gélule 100mg, 300mg, 400mg Cp 600mg, 800mg
	Divalproate de sodium	DEPAKOTE® *	Cp 250mg, 500mg
	Valpromide	DEPAMIDE® *	Cp 300mg
	Topiramate	EPITOMAX® *	Gélule 15mg, 25mg, 50mg Cp 50mg, 100 mg, 200mg
<i>Neuroleptiques conventionnels</i>	Halopéridol	HALDOL®	Sol buv 2mg/ml en flacon 15ml ou 4 flacons 195ml
	Chlorpromazine	LARGACTIL®	Cp 25mg, 100mg Sol buv 4% en flacon 30ml ou 125ml, Sol inj 25mg/5ml
	Lévomépromazine	NOZINAN®	Cp 25mg, 100mg Sol buv 4% en flacon 30ml ou 125ml Sol inj 25mg/ml
	Pipotiazine	PIPORTIL®  PIPORTIL® L4	Sol buv 4% flacon 10ml Sol inj 25mg/1ml ou 100mg/4ml

<i>Neuroleptiques atypiques</i>	Olanzapine	ZYPREXA®	Cp 5mg, 10mg
	Clozapine	LEPONEX®	Cp 25 mg, 100mg
	Rispéridone	RISPERDAL®	Cp 1mg, 2mg, 4mg Sol buv 1mg/ml : flacon 30ml, 60ml ou 120ml
	Ziprasidone	ZELDOX®	Capsule 20mg, 40mg, 60mg, 80mg
	Quétiapine	SEROQUEL® *	Cp 25mg, 100mg, 200mg
	Aripiprazole	ABILIFY® *	Cp 5mg, 10mg, 15mg
<i>Antidépresseurs</i>	Fluoxétine	PROZAC® (FLUCTINE®)	Cp ou gélule 20 mg
	Sertraline	ZOLOFT®	Gélule 50mg
	Miansérine	ATHYMIL®	Cp 30mg, 60mg
	Clomipramine	ANAFRANIL®	Cp 25mg, 75mg Sol inj 25mg/2ml
	Amitriptyline	LAROXYL®	Cp 25mg, 50mg Sol buv 40mg/ml en flacon 20ml
	Venlafaxine	EFFEXOR® LP	Gélule 37,5mg, 75mg
	Reboxétine	EDRONAX® *	Cp 4mg
	Bupropion	ZYBAN® LP*	Cp 150mg
<i>Anxiolytiques</i>	Diazépam	VALIUM®	Cp 2mg, 5mg, 10mg Sol buv 1% flacon 20ml Sol inj 10mg/2ml
	Lorazépam	TEMESTA®	Cp 1mg, 2,5mg
	Alprazolam	XANAX® (ALPRAZ®)	Cp 0,5mg, 1mg
	Clorazépate	TRANXENE®	Gélule 5mg, 10mg Lyophilisat + sol (usage parentéral) 20mg/2ml, 50mg/2,5ml, 100mg/5ml
<i>Hypnotiques</i>	Zopiclone	IMOVANE®	Cp 7,5mg
	Zolpidem	STILNOX®	Cp 10mg

\* Psychotropes non commercialisés au Maroc

**Annexe 5 : Les principaux thymorégulateurs : présentations, mise en route du traitement, effets secondaires et surveillance [6,19,21,24,32,33,34]**

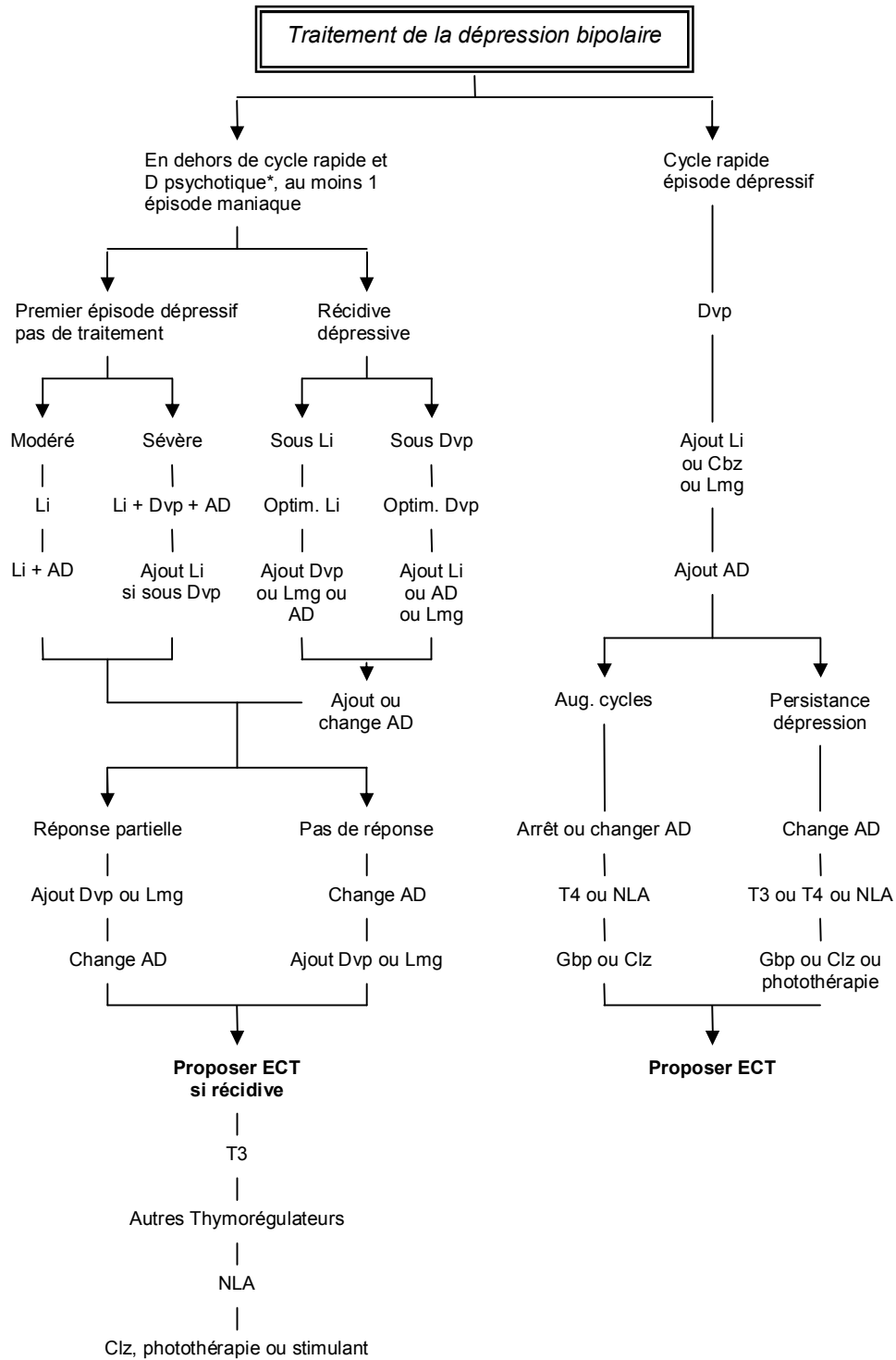
	<b>Lithium</b>	<b>Dérivés valproïques</b>	<b>Carbamazépine</b>
<b>Présentations</b>	- Téralithe LP® 400mg - Téralithe® 250mg - Neurolithium® amp 1g/5ml et 2g/10ml	- Valpromide : Dépamide® 300mg - Divalproate : Dépakote® à 250 et 500mg - Acide valproïque : Dépakine Chrono® 500mg ; Dépakine® à 200 et 500mg, 200mg/ml	- Tégrétol LP® à 200 et 400mg - Tégrétol ® 200mg - Tégrétol® suspension 100mg/mes
<b>Posologies</b>	900 à 1800 mg/j	- Valpromide : 600 à 1800 mg/ j - Divalproate : 1000 à 3000 mg/j	400 à 1200 mg/j
<b>Bilan pré-thérapeutique</b>	- NFS, plaquettes - βHCG - Ionogramme sanguin - Bilan rénal - TSH - ECG	- NFS, plaquettes - βHCG - Bilan hépatique	- NFS, plaquettes - βHCG - Bilan hépatique - ECG (si âge > 45 ans) - EEG
<b>Surveillance du traitement</b>	- Lithiémie tous les mois puis tous les 3 mois (une fois la dose stabilisée) - TSH, Bilan rénal, ionogramme sanguin : tous les 6 à 12 mois	- Acide valproïque tous les 3 à 6 mois (une fois la dose stabilisée) - NFS et Bilan hépatique 2 mois de suite, puis tous les 6 à 12 mois	- Carbamazépinémie tous les 3 à 6 mois (une fois la dose stabilisée) - NFS et Bilan hépatique 2 mois de suite, puis tous les 3 à 6 mois
<b>Dosages sanguins</b>	- 0,6 à 1 meq/L pour formes à libération immédiate - 0,8 à 1,2 meq/L pour forme LP	Acide valproïque : 50 à 125 µg/mL	Carbamazépinémie : 4 à 12 µg/mL
<b>Surdosage</b>	- Lithiémie supérieure à 1,2 mEq/L - Signes : asthénie, nausées, diarrhée, hypotonie, tremblements, dysarthrie, vertiges, ataxie, nystagmus, vision trouble	- Acide valproïque supérieur à 125 µg/mL - Signes : diplopie, ataxie, nystagmus, dysarthrie	- Carbamazépinémie supérieure à 12 µg/mL - Signes : tremblements, vertiges, somnolence, diplopie, polypnée ou bradypnée, tachycardie ou arythmie

<b>Contre-indications</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trouble cognitif, sujet indocile, tumeur cérébrale, AVC récent</li> <li>- Insuffisance rénale et hépatique sévère</li> <li>- Insuffisance cardiaque décompensée, troubles du rythme</li> <li>- Hyponatrémie, dyskaliémie, régime désodé, diurétiques</li> <li>- 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse (tératogène), déconseillé en cas d'allaitement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atteinte hépatique</li> <li>- 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse (anomalies du tube neural)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Allergie à la molécule</li> <li>- BAV, glaucome</li> <li>- Adénome de la prostate</li> <li>- IMAO</li> <li>- Grossesse</li> </ul>
<b>Effets indésirables</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Polydipsie, polyurie</li> <li>- Prise de poids</li> <li>- Altérations cognitives</li> <li>- Tremblements</li> <li>- Nausées, vomissements, diarrhée, trouble de l'appétit</li> <li>- Fatigue musculaire</li> <li>- Acné</li> <li>- Hypothyroïdie</li> <li>- Dysfonction rénale (néphrite)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sédation</li> <li>- Tremblements</li> <li>- Diarrhée, nausées</li> <li>- Prise de poids</li> <li>- Alopécie</li> <li>- Troubles menstruels, ovaires polykystiques</li> <li>- Elévation bénigne des transaminases</li> <li>- Rares thrombopénies, thrombopathies, leucopénies et hépatotoxicité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vision trouble, diplopie, ataxie, somnolence, vertiges, déficits cognitifs</li> <li>- céphalées, nystagmus</li> <li>- Rash, alopécie, dermatite exfoliative (syndrome de Stevens-Johnson)</li> <li>- Leucopénie, anémie aplasique, thrombopénie, agranulocytose</li> <li>- Nausées, prise de poids</li> <li>- Elévation des transaminases</li> <li>- Hyponatrémie</li> </ul>

**Annexe 6 : Interactions médicamenteuses à éviter concernant les thymorégulateurs [21,32,35]**

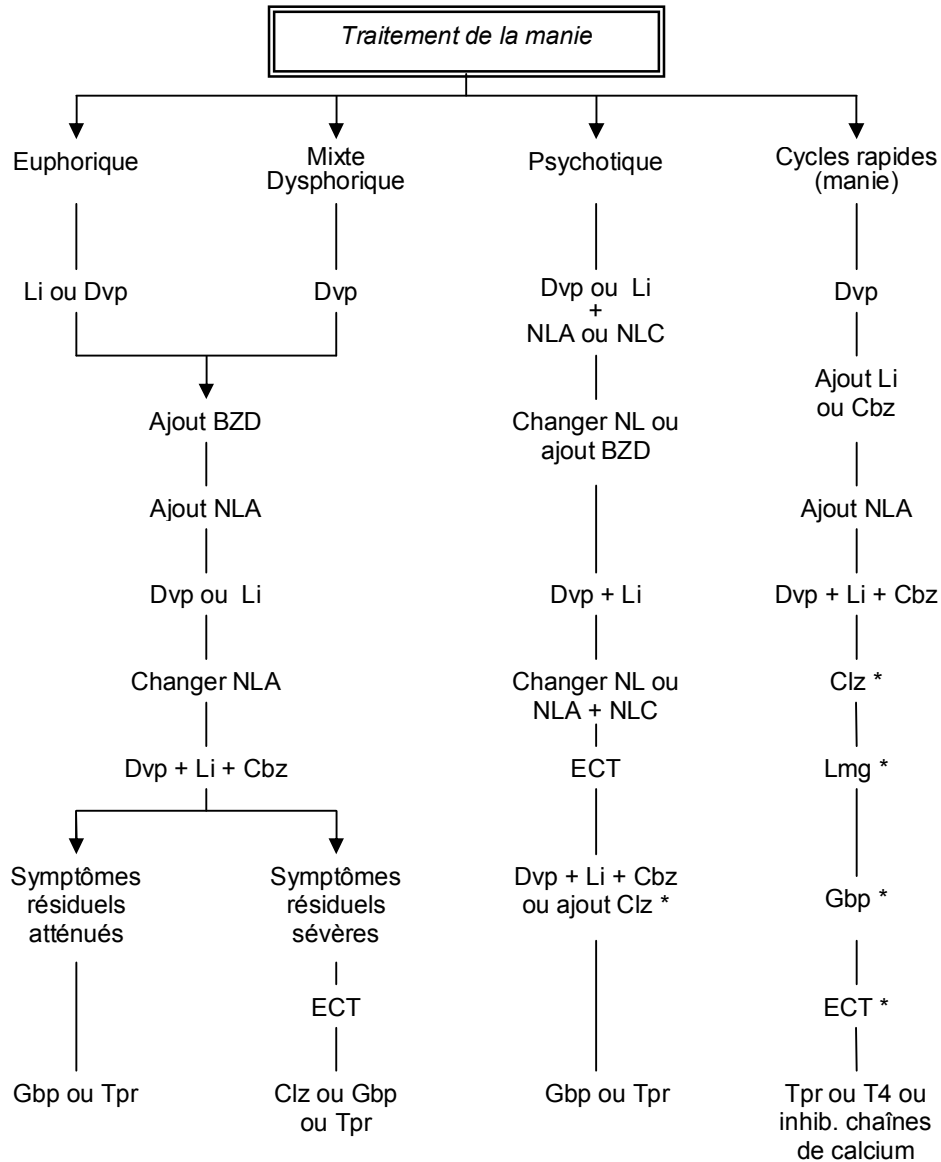
Thymorégulateur	Substances qui influencent la concentration du TR		Substances dont la concentration est influencée par le TR	
	<i>Augmentation</i>	<i>Diminution</i>	<i>Augmentation</i>	<i>Diminution</i>
<b>Lithium</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diurétiques (de l'anse, thiazidiques, épargneurs de K+)</li> <li>- AINS</li> <li>- IEC, Inhibiteurs calciques</li> <li>- Psychotropes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diurétiques de l'anse</li> <li>- Théophylline</li> <li>- Caféine en excès</li> </ul>		
<b>Acide valproïque</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspirine, naproxen</li> <li>- Amitriptyline,</li> <li>Fluoxétine</li> <li>- Felbamate</li> <li>- Chlorpromazine</li> <li>- Anti-acides</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carbamazépine</li> <li>- Lamotrigine</li> <li>- Phénobarbital</li> <li>- Primidone</li> <li>- Phénytoïne</li> <li>- Cimétidine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carbamazépine</li> <li>- Lamotrigine</li> <li>- Phénobarbital</li> <li>- Phénytoïne</li> <li>- Ethosuximide</li> <li>- ISRS, ATC</li> <li>- Diazépam,</li> <li>clonazépam</li> <li>- Thiopental</li> <li>- Zidovudine</li> </ul>	
<b>Carbamazépine</b> (inducteur enzymatique +++)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Erythromycine,</li> <li>Isoniazide</li> <li>- Diltiazem,</li> <li>Vérapamil, Nifédipine</li> <li>- Valproate,</li> <li>Lamotrigine</li> <li>- ISRS, ATC</li> <li>- Cimétidine</li> <li>- Propoxyphène</li> <li>- Acétazolamide</li> <li>- Jus de pamplemousse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Phénobarbital</li> <li>- Primidone</li> <li>- Phénytoïne</li> <li>- Isotrétinoïne</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- ATC</li> <li>- Warfarine</li> <li>- Théophylline</li> <li>- Benzodiazépines</li> <li>- Contraceptifs oraux</li> <li>- Corticoïdes</li> <li>- Valproate</li> <li>- Neuroleptiques</li> </ul>

Annexe 7 : Traitement de la dépression bipolaire en phase aiguë selon consensus de l'American Psychiatric Association (2000) [4,15]



\* Pour les dépressions psychotiques, ajouter NLA au traitement initial

**Annexe 8 : Traitement de la manie en phase aiguë selon consensus de l'American Psychiatric Association (2000) [4,15]**



<b>AD</b>	= Antidépresseur	<b>Lmg</b>	= Lamotrigine
<b>BZD</b>	= Benzodiazépine	<b>NL</b>	= Neuroleptique
<b>Cbz</b>	= Carbamazépine	<b>NLA</b>	= Neuroleptique atypique
<b>Clz</b>	= Clozapine	<b>NLC</b>	= Neuroleptique conventionnel
<b>Dvp</b>	= Divalproate	<b>T3</b>	= Triiodothyronine
<b>ECT</b>	= Electroconvulsivothérapie	<b>T4</b>	= L-thyroxine
<b>Gbp</b>	= Gabapentine	<b>Tpr</b>	= Topiramate
<b>Li</b>	= Lithium		

\*L'association Cbz / Clz est à éviter. Lorsqu'un traitement de deuxième intention est associé, il convient d'interrompre au moins l'une des médicaments précédentes.

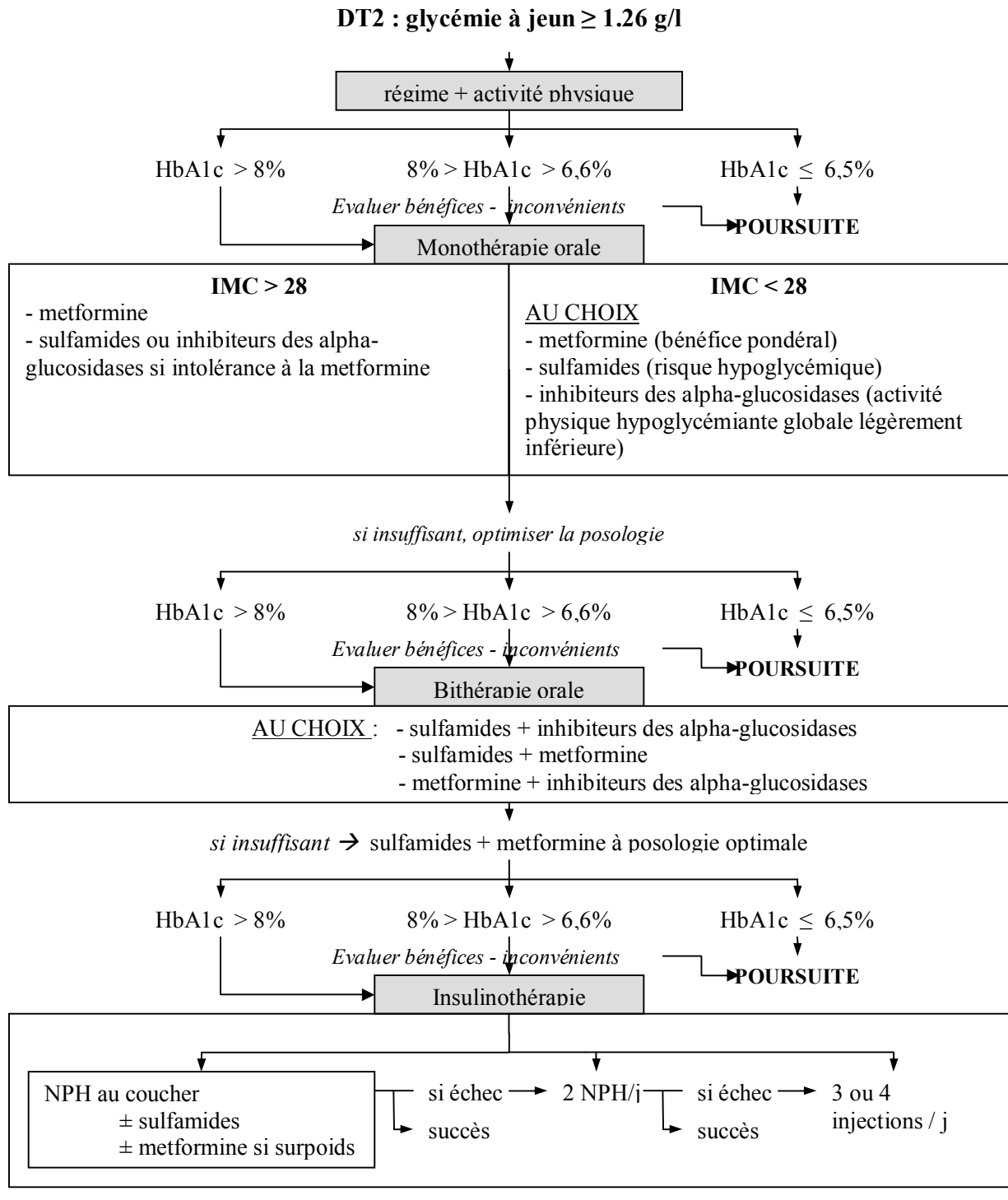
*Remarque :* Dans l'hypomanie, les recommandations sont les mêmes que dans la manie avec euphorie. L'utilisation des antipsychotiques y est cependant moins fondée.

## Annexe 9 : Classification étiologique du diabète sucré [43,45,46,47]

<b>I. Diabète de Type 1</b> (destruction des cellules $\beta$ des îlots de Langerhans conduisant généralement à une insulinopénie totale)	
<b>A. Auto-immun</b>	
<b>B. Idiopathique</b>	
<b>II. Diabète de Type 2</b> (insulinorésistance associée à une insulinopénie relative ou non)	
<b>III. Autres types de diabètes</b>	
<b>A. Défaut de fonctionnement de la cellule <math>\beta</math> d'origine génétique</b>	Mutation du gène HNF-4a (Mody 1)
	Mutation du gène de la glucokinase (Mody 2)
	Mutation du gène HNF-1a (Mody 3)
	Mutation du gène IPF-1 (Mody 4)
	Mutation de l'ADN mitochondrial
	Autres
<b>B. Défaut de l'activité de l'insuline d'origine génétique</b>	Insulinorésistance de type A
	Leprechaunisme
	Syndrome de Rabson-Medenhall
	Diabète lipoatrophique
	Autres
<b>C. Maladie du pancréas exocrine</b>	Pancréatite
	Pancréatectomie-traumatisme
	Cancer
	Mucoviscidose
	Hémochromatose
	Fibrose et calculs pancréatiques
	Autres
<b>D. Endocrinopathies</b>	Acromégalie
	Syndrome de Cushing
	Glucagonome
	Phéochromocytome
	Hyperthyroïdie
	Somatostatine
	Hyperaldostéronémie
Autres	
<b>E. Diabètes induits par les médicaments</b>	Pentamidine
	Acide nicotinique
	Glucocorticoïdes
	Hormones thyroïdiennes
	Diazoxide
	Agonistes $\beta$ -adrénergiques

	Thiazidiques Phénytoïne Interférona Autres
<b><i>F. Diabètes d'origine infectieuse</i></b>	Rubéole congénitale Infection à cytomégalo virus Autres
<b><i>G. Formes rares d'origine auto-immune</i></b>	Syndrome de l'homme raide Anticorps anti-récepteur de l'insuline Autres
<b><i>H. Autres syndromes d'origine génétique parfois associés au diabète</i></b>	Trisomie 21 Syndrome de Klinefelter Syndrome de Turner Syndrome de Wolfram Ataxie de Friedreich Chorée de Huntington Syndrome de Lawrence-Moon-Beidel Dystrophie myotonique Porphyrie Syndrome de Prader Willi Autres
<b>IV. Diabète gestationnel</b>	

**Annexe 10 : Arbre décisionnel de la stratégie globale de prise en charge de l'hyperglycémie [49]**



NPH : insuline intermédiaire

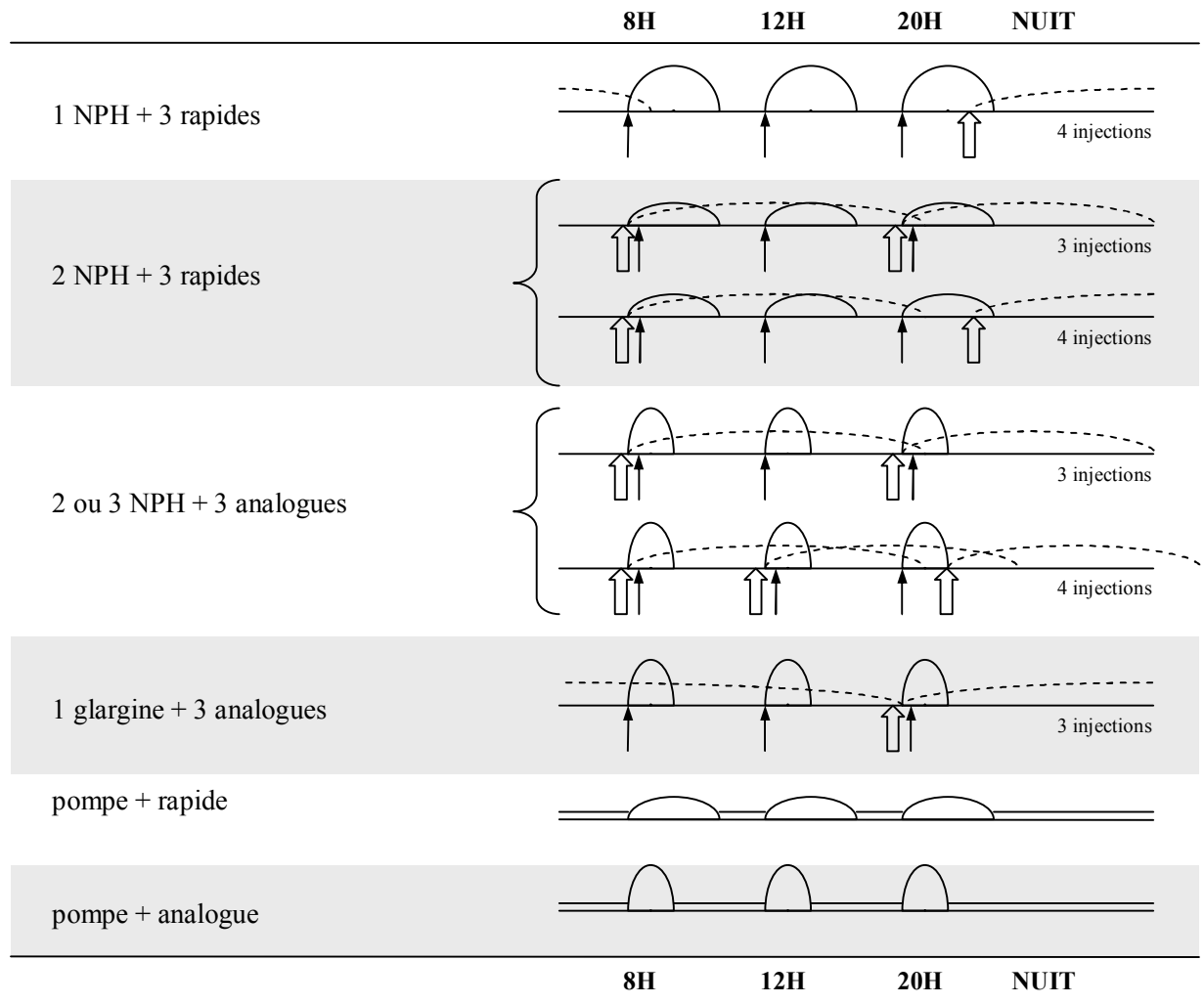
**Annexe 11** : Rythme de suivi recommandé pour un diabétique de type 2 non compliqué dont l'équilibre est stable [49]

	Tous les 3-4 mois*	Une fois par an
<b>Interrogatoire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Éducation (autonomie, règles hygiéno-diététiques...)</li> <li>- Observance du traitement</li> <li>- Autosurveillance glycémique (si prescrite)</li> <li>- Problèmes psychosociaux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Éducation (autonomie, règles hygiéno-diététiques...)</li> <li>- Observance du traitement</li> <li>- Autosurveillance glycémique (si prescrite)</li> <li>- Problèmes psychosociaux</li> <li>- Tabagisme ?</li> <li>- Évaluation complémentaire de la prise en charge de sa maladie par le patient : « Savez-vous quels sont les résultats du dépistage des complications ? », « Quand devez-vous être dépisté de nouveau ? »</li> <li>- Symptômes de complications cardiovasculaires ou neurologiques</li> <li>- Pour les femmes en âge de procréer : contraception ou désir d'enfant ?</li> </ul>
<b>Examen clinique complet</b> et en particulier ...	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poids</li> <li>- Tension artérielle</li> <li>- Examen des pieds</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Examen des pieds : état cutané, neuropathie sensitive (monofilament Nylon ± diapason)</li> <li>- Examen neurologique : réflexes ostéotendineux, ...</li> <li>- Palpation des pouls</li> <li>- Recherche de souffles abdominaux, fémoraux, et carotidiens</li> <li>- Recherche d'une hypotension orthostatique</li> <li>- Examen de la bouche, de la sphère ORL, de la peau</li> </ul>
<b>Examens paracliniques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HbA1c</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Examen par un ophtalmologiste</li> <li>- ECG de repos</li> <li>- Bilan lipidique à jeun : LDL, HDL, triglycérides et cholestérol total</li> <li>- Créatininémie et calcul de la clairance par la formule de Cockcroft</li> <li>- Protéinurie et hématurie, recherche d'infection par bandelettes urinaires</li> <li>- Si pas de protéinurie, recherche de microalbuminurie</li> </ul>
<p>Lors de la première visite d'un patient diabétique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pour les patients dont le diabète est déjà connu : anamnèse du diabète, traitement actuel et résultats des bilans précédents ;</li> <li>- diabète nouvellement diagnostiqué : recherche de signes en rapport avec un diabète secondaire ;</li> <li>- pour tous : antécédents médicaux, traitements en cours, antécédent familiaux coronariens, d'hypertension artérielle et de dyslipidémie, habitudes alimentaires et activité physique, statut</li> </ul>		

socio-économique ;  
 - diagnostic éducatif : « Que sait-il ? Quelles sont ses possibilités ? »

\* pour un patient équilibré.

**Annexe 12 : Différents schémas d'insulinothérapie intensifiée [73]**



Annexe 13 : Fiche d'exploitation

**1) DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES**

Nom :

Prénom :

Sexe :

Age :

Profession :

Niveau scolaire :

Statut matrimonial :

Lieu de résidence :

**2) ANTECEDENTS**

- **Personnels** :
  - **Psychiatriques** :
  - **Non psychiatriques** :
- **Familiaux** :

**3) CARACTERISTIQUES CLINIQUES DU TROUBLE BIPOLAIRE**

- **Diagnostic principal** :
- **Episode actuel ou le plus récent** :
- **Nature et âge de survenue du premier épisode** :
- **Nombre total d'épisodes** :
- **Nombre total d'hospitalisations** :
- **Date d'entrée** :

Maniaque	Hypomaniaque	Dépressif	Mixte	Non spécifié

Episode léger	Episode moyen	Sévère sans caractéristiques psychotiques

Sévère avec caractéristiques psychotiques congruentes à l'humeur	Sévère avec caractéristiques psychotiques non congruentes à l'humeur	Caractéristiques catatoniques

- **Caractéristiques évolutives :**

Cycles rapides	Chronicité	Séquence évolutive

- **Examens complémentaires :**

Date	Bilan	Résultats

#### 4) FACTEURS DE GRAVITE DU TROUBLE BIPOLAIRE

Age de début :

Fréquence et durée des hospitalisations :

Cycles rapides :  oui  non

Symptômes psychotiques :

Comorbidités :  abus de substance,  autre : \_\_\_\_\_

Passage à l'acte :  tentative de suicide,  acte médico-légal

Qualité de l'observance thérapeutique :

Tolérance et réponse au traitement :

#### 5) CARACTERISTIQUES DU DIABETE

- Type de diabète :
- Circonstances de découverte :
- Age et date de survenue :
- Complications :
  - aiguës
  - chroniques
- Paraclinique :

Date	Bilan	Résultats

- Traitement :
- Evolution :
- Qualité du suivi :

## 6) TRAITEMENTS ADMINISTRES

- Trouble bipolaire

- **Traitement de la phase aiguë :**

Psychotrope	Posologie	Date de début	Date d'arrêt	Evolution

- **Traitement d'entretien :**

Psychotrope	Posologie	Date de début	Date d'arrêt	Evolution

- Diabète

Régime hygiéno-diététique

Anti-diabétiques oraux, si oui :

- Molécule :

- Posologie :

- Date de début :

Insuline, si oui :

- Schéma thérapeutique :

- Date de début :

# RÉSUMÉS

## **RÉSUMÉ : « Troubles Bipolaires et Diabète »**

### **Introduction :**

L'association du Trouble bipolaire et du Diabète est assez fréquente. La littérature rapporte que cette association peut être fortuite ou que l'une des deux maladies peut provoquer l'autre. Les liens étiopathogéniques peuvent être génétiques, physiopathologiques ou encore iatrogènes. Notre étude pratique consiste à étudier essentiellement les liens clinique, évolutif et thérapeutique entre le Trouble bipolaire et le Diabète chez des patients présentant les deux pathologies.

### **Matériel et méthodes :**

Nous avons réalisé une étude rétrospective à propos de 6 cas cliniques de patients présentant un Trouble bipolaire associé à un Diabète au sein du service de psychiatrie de HMIMV durant les années 2006 et 2007.

Les outils de travail utilisés sont : le dossier médical, la fiche d'exploitation et les critères diagnostiques du DSM-IV pour le Trouble Bipolaire et ceux de l'OMS pour le Diabète.

### **Résultats :**

Tous les patients de notre étude ont un Trouble Bipolaire de type I et 67% des patients ont un diabète de type 2. Le diabète précède le Trouble Bipolaire dans la moitié des cas.

Sur le plan clinique et évolutif, 80% des patients ont 3 facteurs de gravité qui sont principalement les conduites addictives, les troubles psychotiques et la mauvaise observance thérapeutique. Le tiers des troubles BP est constitué par la séquence Dépression Manie Intervalle libre. La découverte du diabète est fortuite dans 66% des cas, et la moitié des patients ont un diabète déséquilibré et un suivi irrégulier.

Sur le plan thérapeutique, la plupart des épisodes maniaques ont été traités par des antipsychotiques classiques auxquels un thymorégulateur a été ajouté en tant que traitement préventif des rechutes.

### **Analyse et discussion :**

La prévalence du diabète chez les patients présentant un trouble bipolaire est de 14 %. Cette prévalence occupe la première place parmi les pathologies organiques associées au trouble bipolaire.

Sur le plan clinique et évolutif, les patients de notre étude présentent des épisodes thymiques assez sévères, avec des répercussions socio familiales et professionnelles importantes. L'évolution clinique de la moitié des patients est marquée par la fréquence des rechutes due le plus souvent à une inobservance du traitement. Le diabète a débuté à un âge précoce chez nos patients. Une déstabilisation du Trouble BP provoque souvent un déséquilibre du diabète.

Sur le plan thérapeutique, la prise en charge simultanée du trouble BP et du diabète permet d'obtenir des stabilisations durables des deux affections. Les psychotropes doivent être minutieusement choisis pour le traitement d'un Trouble bipolaire avec diabète comorbide. Il faut privilégier les thymorégulateurs, éviter les antidépresseurs tricycliques et être prudent quant à l'utilisation des antipsychotiques atypiques.

### **Conclusion :**

Le dépistage et la prévention du Diabète doivent être systématiques chez tous les patients présentant un Trouble bipolaire. L'association du Trouble Bipolaire et du Diabète impose une prise en charge thérapeutique précoce et multidisciplinaire.

**Mots-clés :** Trouble bipolaire – Diabète – Comorbidité –Thymorégulateurs – Antipsychotiques – Facteurs de gravité – Prévention.

## **ABSTRACT : « Bipolar Disorder and Diabetes »**

### **Introduction :**

The association between bipolar disorder and diabetes is rather frequent. The literature explains that this association may be fortuitous or that one disease may induce the other one. Etiopathogenic links can be genetic, physiopathologic or iatrogenic. Our case study consists in analysing the clinical, evolutive and therapeutic links between bipolar disorder and diabetes in patients who have both pathologies.

### **Material and methods :**

We realised a retrospective study about 6 clinical cases inside the HMIMV psychiatry service for the period 2006 to 2007. The following tools have been used: the medical record, the analysis form and the DSM-IV diagnostical criteria for bipolar disorder as well as the WHO criteria for diabetes.

### **Results :**

All the patients from our study are affected by a bipolar disorder I, whereas 67% have diabetes II. Diabetes has appeared prior to bipolar disorder for the half of our cases.

On the clinical and evolutive side, 80% of the patients have 3 severity factors. The most important are: addictive comorbidity, psychotic symptoms and bad observance. A third of the bipolar disorder cases shows the Depression Mania free interval sequence. Diabetes discovery is fortuitous in 66% of the cases, and a half shows an unbalanced diabetes and an irregular monitoring.

On the therapeutic side, most of the maniac episodes have been treated with classical antipsychotics, to which a mood stabiliser has been added as a relapse prevention.

**Analysis and discussion :**

Diabetes prevalence for bipolar patients is 14% and is therefore the most important organic pathology associated with bipolar disorder.

On the clinical and evolutive side, the patients of our study are affected by severe thymic episodes with important social, family and professional consequences. The clinical evolution for the half of the patients is characterised by the relapse frequency often due to a bad treatment observance. A destabilisation of bipolar disorder often induces a diabetes unbalance.

On the therapeutic side, long-term stabilisation of both illnesses can be obtained with the simultaneous treatment of bipolar disorder and diabetes. Psychotropic medications have to be chosen carefully for the treatment of bipolar disorder with comorbid diabetes. Mood stabilisers have to be preferred, tricyclic antidepressants have to be avoided, atypical antipsychotics should be used carefully.

**Conclusion :**

Screening and prevention for diabetes must be performed systematically for all the patients affected by bipolar disorder. Association between bipolar disorder and diabetes imposes an early and multidisciplinary therapeutic treatment.

**Keywords :** Bipolar disorder – Diabetes – Comorbidity – Mood stabilisers – Antipsychotics – Severity factors – Prevention

## ملخص: « الاضطراب ذو الاتجاهين وداء السكري »

### المقدمة

غالباً ما يكون الاضطراب ذو الاتجاهين وداء السكري مرتبطين. وبهذا الصدد تشير المعارف الأدبية إلى أن هذا الترابط يكون بصفة تصادفية أو كون أحد المرضين يتسبب في ظهور المرض الآخر. ويمكن للروابط الإيتيواعتلالية أن تكون وراثية أو فيزيومرضية أو ناتجة عن الأدوية. وتشمل دراستنا التطبيقية هذه بالخصوص الروابط العيادية والتطورية والعلاجية بين الاضطراب ذو الاتجاهين وداء السكري عند المصابين بالمرضين معاً.

### المعدات و الطرق

لقد أجرينا دراسة استيعادية حول ستة حالات عيادية لمرضى مصابين بالاضطراب ذو الإتجاهين وداء السكري بمصلحة الأمراض العقلية بالمستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس خلال السنتين 2006 و 2007. وتتكون أدوات العمل المستعملة من الملف الطبي وبطاقة استغلال المعلومات والمعايير التشخيص DSM-IV (=كتيب التشخيص والإحصاء الخاص بالاختلالات العقلية) بالنسبة للاضطراب ذو الاتجاهين وكذا المعايير التشخيصية للمنظمة العالمية للصحة بالنسبة لداء السكري.

### النتائج

جميع المرضى المدروسة حالاتهم يعانون من الاضطراب ذو الإتجاهين من نوع I و 67% منهم يعانون من داء السكري من نوع 2. ولداء السكري السابق في نصف الحالات مقارنة مع الاضطراب ذو الاتجاهين.

وعلى المستوى العيادي والتطوري فإن 80% من المصابين لهم ثلاثة عوامل تُضاعف من خطورة المرض وهي أساساً الإدمان للمسكرات والأعراض الذهانية وتتبع العلاج بصفة

سيئة. ويتكون ثلث حالات الإضطراب ذو الاتجاهين من المتتالية الآتية: اكتئاب-هوس- فترة حرة. ويتم اكتشاف داء السكري في ثلثي الحالات بطريقة فجائية كما يعاني نصف عدد المصابين بداء السكري الغير المتوازن والتميز بمتابعة غير منتظمة. أما على المستوى العلاجي فقد تمت معالجة غالبية الفصول السعترية بواسطة مضادات ذهانية تقليدية بالإضافة إلى منظم المزاج الذي يُعتبر علاجاً واقياً لمعاودات المرض.

### تحليل و مناقشة

يمثل المرضى المصابون بداء السُّكري %14 من مجموع مرضى الاضطراب ذو الاتجاهين. وتعتبر هذه النسبة هي الأعلى فيما يتعلّق بالأمراض العضوية المرتبطة بمرض الاضطراب ذو الاتجاهين.

وعلى المستوى العيادي و التطوري فإن المرضى المدروسة حالاتهم يعيشون أزمات توتيرية قاسية تنعكس على حياتهم الاجتماعية والعائلية والمهنية. ويتميز التطور العيادي عند نصف المرضى بتكرار معاودة المرض بسبب عدم متابعة العلاج في أغلب الحالات، كما أنّ هؤلاء المرضى يكونون قد أصيبوا بمرض داء السكري في سن مبكرة. ويؤدي غالباً عدم استقرار اضطراب ذو الاتجاهين إلى اختلال توازن مستوى السُّكر في الدّم. وعلى مستوى العلاج، فإن العناية الثنائية لمواجهة الاضطراب ذو الاتجاهين وداء السُّكري في آن واحد تؤدي إلى الحصول على التوازنات المستديمة للمرضين. ويجب اختيار الأدوية المهدئة بدقة لمعالجة معا مرض اضطراب ذو الاتجاهين وداء السُّكري. ويجب تفضيل منظمات المزاج وتجنّب مُضادّات الحالات الاكتئابية ذات الدورات الثلاثية. كما يجب الحذر عند استعمال المضادّات الدّهانية الغير اعتيادية.

### خلاصة

تتوجب المراقبة والتنبُّع والوقاية من داء السُّكري بالنسبة لجميع مرضى الاضطراب ذو الاتجاهين وذلك بطريقة منهجية. كما يستدعي الارتباط القائم بين الاضطراب ذي الاتجاهين وداء السُّكري القيام بتدبير علاجي مبكر متعدّد الاختصاصات.

### الكلمات الرئيسية

الاضطراب ذو الاتجاهين – داء السكري – الاعتلال بمرضىين أو أكثر – منظم المزاج – المضادات الدُهنية – العوامل المؤدية للمزيد من الخطورة – الوقاية.