

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 4 mars 2016
Par VALTON Anne-Charlotte**

Comprendre les troubles bipolaires

Membres du jury :

Président : Monsieur Bernard GRESSIER
Professeur de pharmacologie à la faculté de pharmacie de Lille
Praticien hospitalier au C.H. d'Armentières

Assesseur : Monsieur Thierry DINE
Professeur de pharmacie clinique à la faculté de pharmacie de Lille
Praticien hospitalier au C.H. d'Haubourdin

Membre extérieur : Monsieur Rémy LECLERCQ
Docteur en Pharmacie à Calais



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric KERCKHOVE Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ	Professeur Damien CUNY Professeur Benoit DEPREZ Professeur Murielle GARCIN Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1er assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk e ROGER
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie - Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M.	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie

M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Bernard GRESSIER,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse et pour la formation délivrée tout au long de mes années d'études.

A Monsieur le Professeur Thierry DINE,

Pour l'intérêt accordé à mon sujet de thèse et le temps consacré à sa réalisation. Qu'il trouve ici l'expression de mon plus profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A Rémy LECLERCQ, Docteur en Pharmacie,

Pour m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury, pour l'attention, le professionnalisme et le savoir enseigné durant mon stage.

A Monsieur Patrice RAMON, mon maître de stage, Madame BRIANE et leur équipe,

Pour la formation et la motivation apportées lors de mes stages, leur gentillesse, leur disponibilité et l'esprit d'équipe qui me suivront tout au long de ma carrière.

Je remercie tout particulièrement :

Mes parents et mes grands-parents,

Pour leur amour,
Pour l'éducation et les valeurs morales qu'ils m'ont transmises,
Pour m'avoir donné la confiance et le goût d'entreprendre et m'avoir
permis d'exercer aujourd'hui une profession qui me tient à cœur

Paul et Camille,

Pour leur soutien, leur affection et le temps passé à relire ce travail

Ma famille,

Bernard, mon parrain,

Mes amis,

Avec qui j'ai partagé ces années d'études et les bons moments, que
cette amitié résiste au temps

A Audrey,

Pour sa présence à mes côtés

Aux pharmaciens,

Qui m'ont accordé leur confiance

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 4 mars 2016

Par VALTON Anne-Charlotte

Comprendre les troubles bipolaires

SOMMAIRE

INTRODUCTION	15
I. PREMIÈRE PARTIE : LA PATHOLOGIE	16
I.1 Généralités	16
I.1.1 Histoire	16
I.1.2 Epidémiologie	16
I.1.3 Physiopathologie.....	17
I.2 Clinique	18
I.2.1 L'épisode dépressif majeur	18
I.2.2 L'épisode maniaque	19
I.2.3 L'épisode hypomaniaque	20
I.2.4 L'épisode mixte	20
I.2.5 Les cycles rapides	20
I.3 Classification	21
I.3.1 Type I.....	21
I.3.2 Type II.....	22
I.3.3 Type II ½ Les troubles cyclothymiques	23
I.3.4 Type III et III ½ Les troubles bipolaires par abus de substances	24
I.3.5 Type IV	25
I.3.6 Type V	26
I.4 Diagnostic.....	26
II. DEUXIÈME PARTIE : L'ARSENAL THÉRAPEUTIQUE.....	28
II.1 Les sels de lithium.....	30
II.2 Les anticonvulsivants thymorégulateurs.....	32
II.2.1 Les dérivés de l'acide valproïque.....	33

II.2.2	La carbamazépine	34
II.2.3	La lamotrigine	35
II.3	Les antipsychotiques atypiques.....	37
II.3.1	Aripiprazole	37
II.3.2	Olanzapine et Quétiapine	38
II.3.3	Risperidone.....	40
II.3.4	Asénapine	41
II.3.5	Tolérance et surveillance générales des antipsychotiques de 2 ^e génération	42
II.4	Les psychothérapies.....	43
II.4.1	La psychothérapie.....	43
II.4.2	L'électroconvulsivothérapie.....	45
III.	TROISIÈME PARTIE : PRISE EN CHARGE DES ÉPISODES.....	46
III.1	Prise en charge des épisodes maniaque, hypomaniaque ou mixte.....	46
III.2	Prise en charge des épisodes dépressifs bipolaires.....	48
III.3	Les thymorégulateurs	51
III.3.1	Définition	51
III.3.2	Indication des thymorégulateurs	51
III.3.3	Durée de traitement	53
III.3.4	Les cinq R : la réponse, la rechute, la rémission, le rétablissement et la récidive	
IV.	QUATRIÈME PARTIE : MODALITÉS DE PRESCRIPTION.....	55
IV.1	Généralités	55
IV.2	Prescription chez la femme enceinte et allaitante	56
IV.3	Prescription chez la personne âgée	60
IV.4	Les formes retardés.....	64

V. CINQUIÈME PARTIE : LA VIE AU QUOTIDIEN.....	66
V.1 Situation sociale et rôle des aidants	66
V.2 Intérêt de la psychoéducation et rôle du pharmacien	68
V.3 Prise en charge des effets indésirables et des addictions	71
V.4 Un problème majeur : l'observance	73
 CONCLUSION.....	 76
 ANNEXES	 77
Annexe 1 : Le questionnaire de trouble de l'humeur (19).....	77
Annexe 2 : le questionnaire DETA	79
Annexe 3 : Association de patients et adresses utiles.....	80
Annexe 4 : Phase de la psychoéducation	82
Annexe 5 : Journal des humeurs.....	83
 BIBLIOGRAPHIE.....	 84

INTRODUCTION

L'humeur est une notion affective qui intervient à plusieurs niveaux dans notre vie. Elle donne une dimension agréable ou désagréable aux événements, elle influe sur notre manière de ressentir, de penser et d'agir ainsi que sur le niveau d'énergie de notre organisme. L'humeur est dépendante de facteurs « internes » et « externes » tels que la biochimie du cerveau, l'histoire personnelle, les variations hormonales, le sommeil... (1)

L'humeur normale peut être représentée comme une sinusoïde, avec des hauts et des bas d'une intensité et d'une durée limitées. Dès lors que les fluctuations dépassent ces niveaux limites et entraînent des altérations ou une souffrance, on parle de troubles de l'humeur.

La notion de troubles bipolaires est assez fréquemment rencontrée dans la population générale avec environ 1% de personnes touchées soit près de 600 000 personnes en France. Ce chiffre et les statistiques diffèrent, le diagnostic en étant difficile et souvent tardif. L'OMS compte cette pathologie parmi les dix plus coûteuses et invalidantes (2).

La pathologie génère une vulnérabilité chronique de l'être et l'expose à de nombreux problèmes personnels, sociaux, professionnels et familiaux ; les addictions diverses, notamment peuvent affecter 40 à 60% de la vie entière.

Cette thèse vise à établir un inventaire des connaissances et des moyens mis en place dans les troubles bipolaires.

La première et deuxième partie s'attachent à faire un point sur la pathologie en elle-même suivi d'un état des lieux des thérapeutiques pharmacologiques et psychologiques actuelles. La troisième partie expose les recommandations de prise en charge et de maintien de l'humeur. Ensuite se pose la question des populations particulières avec leurs modalités de prescription. La dernière partie se centre sur le patient et son quotidien avec notamment le rôle du pharmacien.

I. PREMIÈRE PARTIE : LA PATHOLOGIE

I.1 Généralités

I.1.1 Histoire

Les termes de mélancolie et de manie apparaissent très tôt dans l'histoire. Au premier siècle avant J.-C., les premières descriptions de la succession de ces deux épisodes sont établies par Arétée de Cappadoce (3) : « *La mélancolie [...] me paraît être un commencement ou une espèce de demi-manie* ».

Au XIXe siècle, plusieurs psychiatres offrent de grandes avancées. J-P. Falret décrit pour la première fois la coexistence d'idées tristes et d'excitations maniaques dans le terme d'état mixte.

Mais le réel progrès arrive avec Emil Kraepelin (4) qui restructure le tout en 1899 autour de la « folie maniaque dépressive » et distingue trois états : maniaque, dépressif et mixte. Son élève Karl Kleist donne le terme de bipolaire (5), littéralement à deux pôles, en 1953 pour qualifier une psychose avec l'alternance de manies et mélancolies. À l'opposé, les états isolés sont compris dans les psychoses unipolaires.

Plus récemment Dunner et Coll intègrent en 1976 le concept d'hypomanie dans le trouble bipolaire de type II, par opposition au type I.

L'évolution vient du fait que le terme de trouble bipolaire dépasse le concept de psychose maniaco-dépressive.

I.1.2 Epidémiologie

Selon un rapport de l'OMS de 2001, « *les troubles bipolaires se situent au septième rang des causes mondiales de handicap des maladies non mortelles, comparables à celui de la schizophrénie* » (6). La prévalence des troubles bipolaires est estimée à 2.4% que ce soit en Europe, en Asie ou aux États unis. En France elle se situe autour de 1 à 2.5%, cette valeur étant certainement sous-évaluée (7). La maladie concerne autant les femmes que les hommes.

Le retentissement social, familial et professionnel est très marqué : absentéisme, moindre augmentation des revenus, productivité diminuée, surcroît de chômage, isolement et solitude affective. Les proches des patients citent dans plus de la moitié des cas une détresse sévère dans la vie quotidienne (8). La mortalité est deux fois plus élevée que dans la population générale (9).

Le coût économique est non négligeable. Le coût direct est représenté pour 25% par les traitements et 75% par les hospitalisations, le coût indirect est lui composé par l'absentéisme et les conséquences judiciaires par exemple.

Cependant, il est estimé que seuls 25% des patients reçoivent un traitement adéquat (8).

1.1.3 Physiopathologie

La physiopathologie des troubles bipolaires pourrait s'expliquer par le dysfonctionnement de certains neurotransmetteurs : la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine qui constituent ce qu'on appelle le système de neurotransmission trimonoaminergique (10).

La diminution des affects positifs résulterait d'un dysfonctionnement noradrénergique et dopaminergique, alors que l'augmentation des affects négatifs proviendrait de la sérotonine et noradrénaline.

Au cours de la phase dépressive, on remarque entre autres (11) :

- Une baisse de la sérotonine qui provoque des sentiments dépressifs, de l'anxiété, des pensées obsédantes, une perte du sommeil et une diminution de l'appétit.
- Une baisse de la noradrénaline : une perte d'énergie et de motivation, des pensées négatives.
- Une baisse de la dopamine : une diminution des sentiments de plaisir et des difficultés de concentration.

Au cours de la phase maniaque, on remarque par ailleurs (12) une hausse du taux de noradrénaline qui engendre une augmentation considérable d'énergie, de plaisir à tout prix et de pensées exaltantes.

Chaque trajet de neurotransmetteurs vers une zone spécifique du cerveau serait responsable d'un symptôme. Par exemple, l'agitation motrice dans la manie correspond au striatum.

Les facteurs génétiques et environnementaux seraient aussi impliqués. D'autres pistes sont actuellement en recherche pour approfondir la physiopathologie comme les neurokinines ou le glutamate (10).

I.2 Clinique

Le patient diagnostiqué bipolaire peut ressentir différents états de l'humeur. Il en existe quatre : maniaque, dépressif majeur, hypomaniaque et mixte. Au cours de la maladie, toutes les combinaisons de ces épisodes sont possibles (12).

Les épisodes thymiques fluctuent autour d'un axe appelé euthymie, correspondant à l'humeur normale sans euphorie, ni dysthymie.

1.2.1 L'épisode dépressif majeur

L'épisode dépressif majeur est une « *humeur dépressive ou une perte d'intérêt ou de plaisir pour presque toutes les activités* ». « *Les symptômes doivent être présents pratiquement toute la journée et presque tous les jours pendant au moins deux semaines consécutives* » (13).

Le sujet doit présenter quatre symptômes de la liste ci-dessous :

- une perte d'intérêt et de plaisir pour des activités antérieurement considérées comme agréables
- un changement d'appétit ou de poids
- des troubles du sommeil, le plus souvent insomnie
- une agitation ou un ralentissement psychomoteur
- une diminution de l'énergie, une lassitude, une fatigue
- un sentiment de dévalorisation ou de culpabilité
- une altération des capacités à penser, à se concentrer et à prendre des décisions
- des idées de mort, une idéation correspondant à la création de l'idée suicidaire ou des tentatives

L'épisode dépressif majeur crée un retentissement important clinique, social, familial et professionnel.

En comparaison, la classification CIM 10 différencie les degrés de l'épisode avec les mêmes critères, l'estime de soi étant distincte de la culpabilité soit 10 au total (le premier critère étant la durée l'épisode):

- épisode léger : 4 symptômes sur 10 y compris 2 symptômes parmi : l'humeur dépressive, la perte d'intérêt et une diminution de l'énergie
- épisode moyen : 6 symptômes sur 10 y compris 2 symptômes parmi : l'humeur dépressive, la perte d'intérêt et une diminution de l'énergie
- épisode sévère : 8 symptômes sur 10 y compris l'humeur dépressive, la perte d'intérêt et une diminution de l'énergie

1.2.2 L'épisode maniaque

L'épisode maniaque est une « *période nettement délimitée d'élévation de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable* ». « *Cette période de perturbation de l'humeur doit durer au moins une semaine* » (13).

Le sujet doit présenter trois symptômes (quatre en cas d'humeur irritable) de la liste ci-dessous :

- une augmentation de l'estime de soi ou des idées de grandeur
- une réduction du besoin de sommeil
- une logorrhée
- une fuite des idées
- une distractibilité
- une agitation psychomotrice
- un engagement excessif dans des activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables

En comparaison, la classification CIM 10 (14) rajoute deux critères : une énergie sexuelle marquée et une perte des inhibitions sociales normales.

L'épisode maniaque crée un retentissement important clinique, social et professionnel.

1.2.3 L'épisode hypomaniaque

L'épisode hypomaniaque est une « *période nettement délimitée durant laquelle il existe une élévation anormale et persistante de l'humeur ou une humeur expansive ou irritable, pendant au moins quatre jours* » (13).

Le sujet doit présenter trois symptômes de la liste de l'épisode maniaque, néanmoins la présence d'idées délirantes ou d'hallucinations en est exclue.

La différence principale avec l'épisode maniaque est le non retentissement social ou professionnel.

En comparaison, la classification CIM 10 rajoute deux critères : une énergie sexuelle marquée et une perte des inhibitions sociales normales comme dans l'épisode maniaque ; mais elle exclut l'augmentation de l'estime de soi et la fuite des idées.

1.2.4 L'épisode mixte

L'épisode mixte est une « *période d'au moins une semaine au cours de laquelle sont présents à la fois les critères d'un épisode maniaque et ceux d'un épisode dépressif majeur, presque tous les jours* » (13).

Il représente 30 à 40% des patients atteints de troubles bipolaires de type I. Il est plus fréquent chez les femmes, avec des épisodes plus longs et plus difficiles à traiter du fait d'une chimio résistance importante. Le risque suicidaire est majoré par rapport aux troubles classiques.

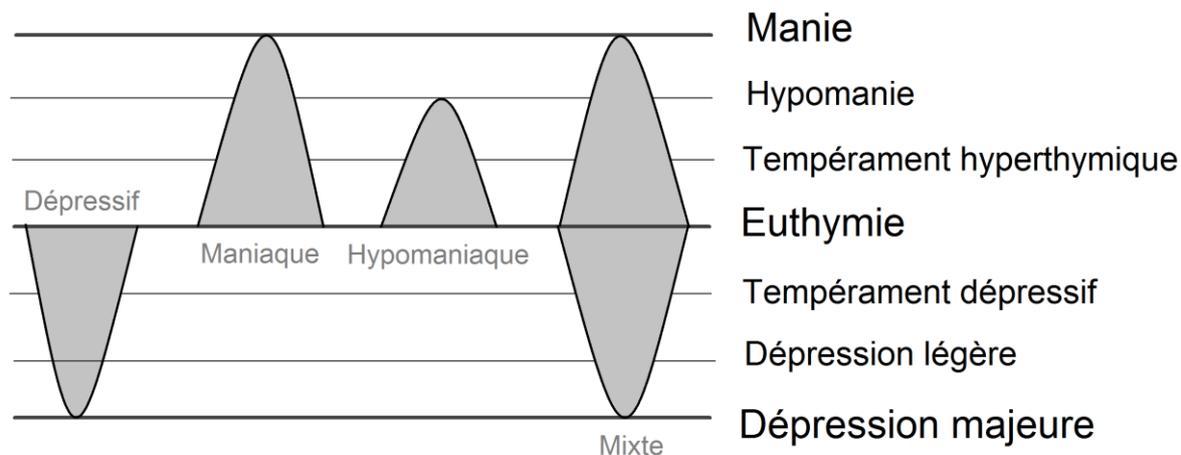
1.2.5 Les cycles rapides

On parle de cycles rapides en présence de quatre épisodes et plus par an. Ils sont délimités par :

- Soit une rémission partielle ou complète de l'épisode d'au moins deux mois
- Soit par un épisode de polarité opposé, il s'agit alors d'une inversion de polarité

Il est possible de résumer ces épisodes de façon schématique par un graphique. Cette méthode servira dans la classification.

Schéma 1 : Représentation des épisodes d'humeur extrait de « Psychopharmacologie essentielle – Bases neuroscientifiques et applications pratiques » (10)



I.3 Classification

Il existe actuellement 2 classifications :

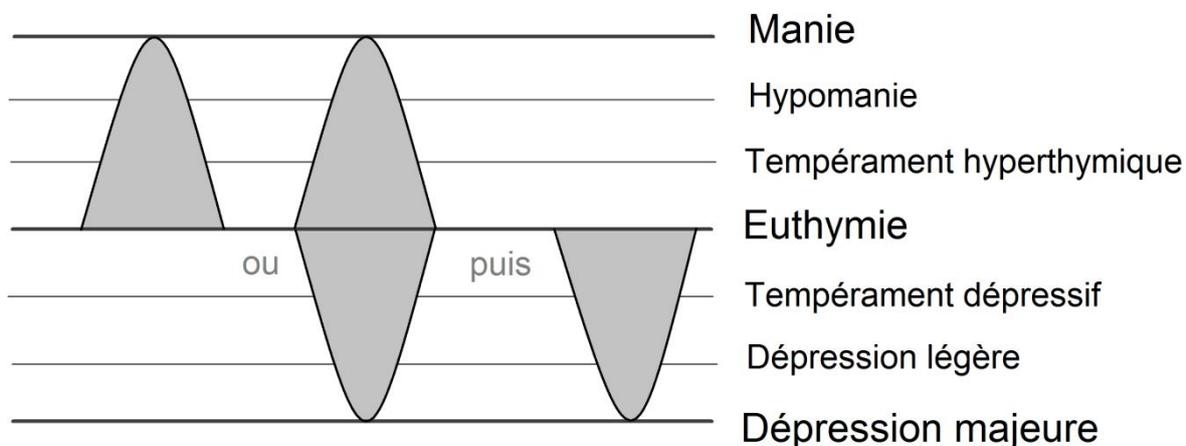
- DSM-V : Diagnostic Statistical Manual (5^e version) développé par l'Association américaine de psychiatrie (13)
- CIM-10 : Classification Internationale des Maladies (10^e version) développée par l'Organisation mondiale de la santé (14). La version 11 sera finalisée en 2016 et publiée en 2017 (15).

Dans la DSM-V, il est défini différentes formes : le type I et II, le trouble cyclothymique et les troubles non spécifiques (NOS) qui comprennent les autres types.

I.3.1 Type I

Le trouble bipolaire de type I est caractérisé par la survenue d'un épisode maniaque ou mixte puis souvent d'un épisode de dépression majeure.

Schéma 2 : Représentation des troubles bipolaires de type I extrait de « Psychopharmacologie essentielle – Bases neuroscientifiques et applications pratiques » (10)



Aux Etats-Unis, la prévalence est de 0.6% et touche autant les femmes que les hommes. La pathologie débute vers l'âge de 18 ans par un des quatre épisodes. On considère que 90% des personnes présentant un épisode isolé de manie développeront des troubles d'humeur récurrents. 60% des épisodes maniaques suivent un épisode dépressif.

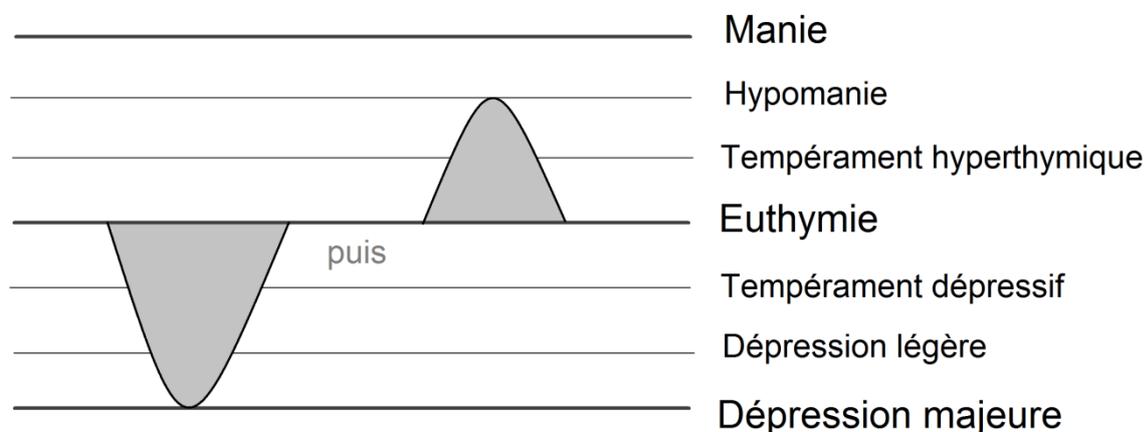
Les états mixtes sont retrouvés dans 33 à 40% des troubles de type I. Les femmes sont plus touchées, les épisodes sont plus longs, plus fréquents et plus chimiorésistants. Le risque de conduite suicidaire est supérieur.

Les comorbidités associées aux troubles bipolaires de type I sont principalement mentales comme de l'anxiété, des phobies,... mais aussi une plus forte probabilité de syndrome métabolique et de migraine. Le risque de suicide de 15% (6) est plus important que dans la population générale avec une surexposition en cas de consommation d'alcool.

1.3.2 Type II

Le trouble bipolaire de type II est caractérisé par l'évolution au cours du temps d'épisodes dépressifs majeurs et d'épisodes hypomaniaques. Cette forme est la plus rencontrée. On en exclut les épisodes maniaques et mixtes.

Schéma 3 : Représentation des troubles bipolaires de type II extrait de « Psychopharmacologie essentielle – Bases neuroscientifiques et applications pratiques » (10)



Aux Etats-Unis, la prévalence est de 0.8% et semble toucher autant les hommes que les femmes même si aucune étude ne le prouve. La pathologie débute vers la période de la vingtaine par un épisode dépressif majeur. Il faut souvent attendre quelques années avant de poser un diagnostic précis, les épisodes dépressifs prédominant sur ceux maniaques.

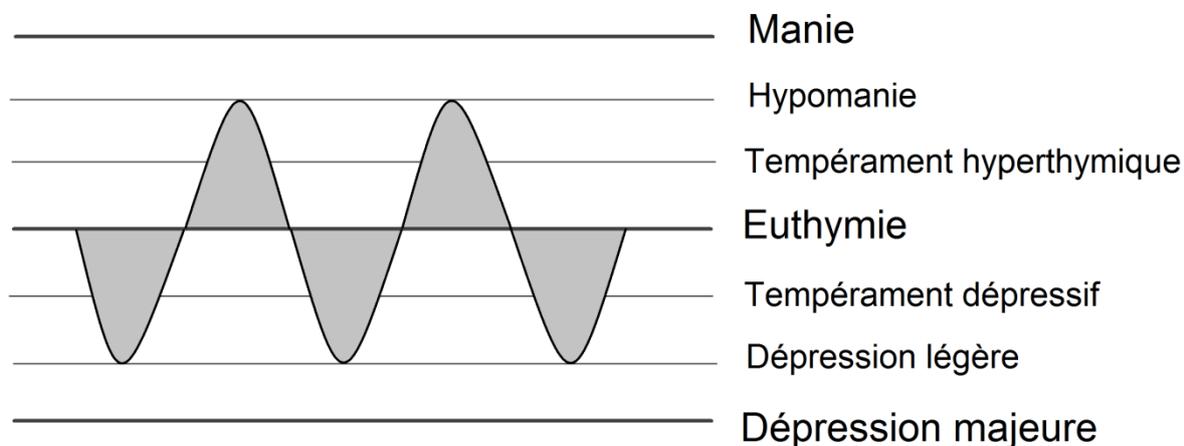
5 à 15% des patients présentent des cycles rapides, il s'agit d'un trouble de début plus précoce avec un plus grand risque de conduite suicidaire et une chimiorésistance plus importante. Ils sont plus fréquents chez les femmes et chez les patients atteints de troubles bipolaires de type II.

Les comorbidités associées aux troubles bipolaires de type II sont principalement mentales comme de l'anxiété et sont plus importantes que dans le cas des troubles de type I alors que le risque de suicide y est le même.

1.3.3 Type II ½ Les troubles cyclothymiques

La cyclothymie concerne les patients présentant une oscillation de l'humeur entre l'hypomanie et la dysthymie sans atteindre les deux extrêmes à savoir l'épisode maniaque ou dépressif majeur au cours des deux dernières années. Dans le cadre des troubles cyclothymiques, les patients peuvent présenter en plus un épisode dépressif majeur qui les pousse à consulter un spécialiste.

Schéma 4 : Représentation des troubles cyclothymiques extrait de « Psychopharmacologie essentielle – Bases neuroscientifiques et applications pratiques » (10)

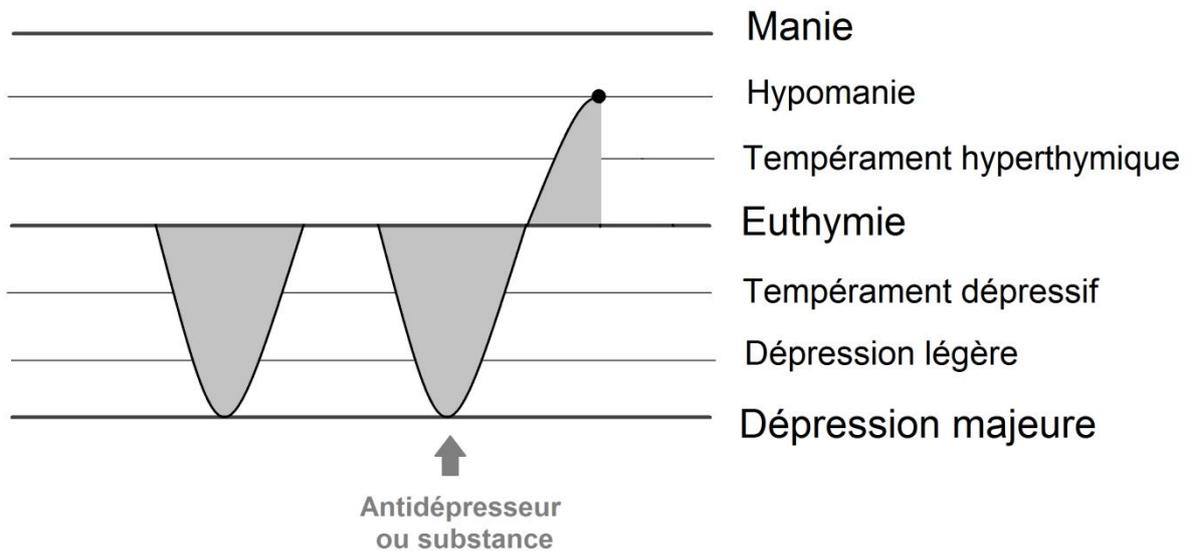


Aux Etats-Unis, la prévalence est de 0.4 à 1% et touche autant les femmes que les hommes. La pathologie débute vers l'adolescence et le début de la vie adulte. Il est estimé que 15 à 50% des personnes atteintes de troubles cyclothymiques développent un trouble de type I ou II.

1.3.4 Type III et III ½ Les troubles bipolaires par abus de substances

Ces troubles sont dits par abus de substances. Dans le cadre du type III, une hypomanie est induite par les antidépresseurs, dans le type III ½ ce sont des substances illicites. La comorbidité est alors liée à celle de la substance.

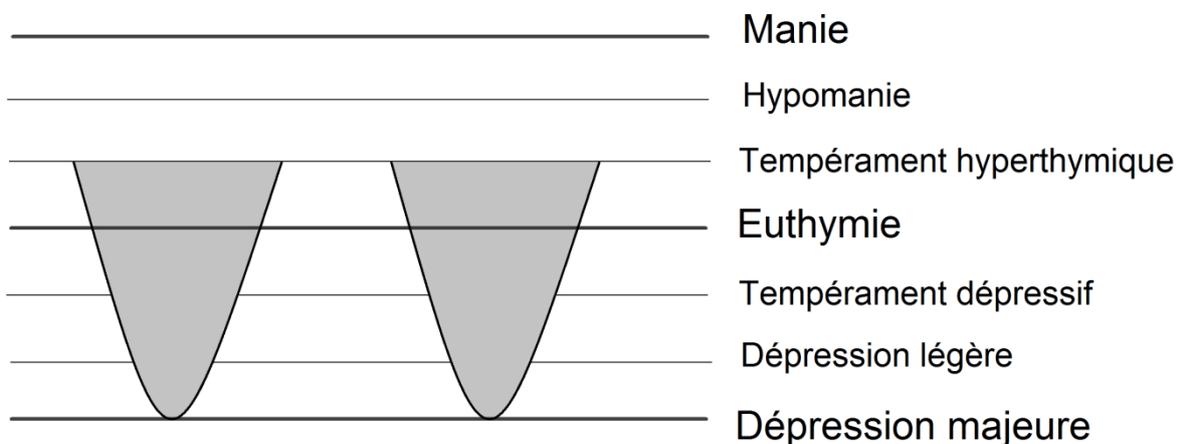
Schéma 5 : Représentation des troubles bipolaires de type III et III 1/2 extrait de « Psychopharmacologie essentielle – Bases neuroscientifiques et applications pratiques » (10)



1.3.5 Type IV

Dans le type IV, les patients présentent un tempérament hyperthymique auquel s'ajoutent des épisodes dépressifs majeurs.

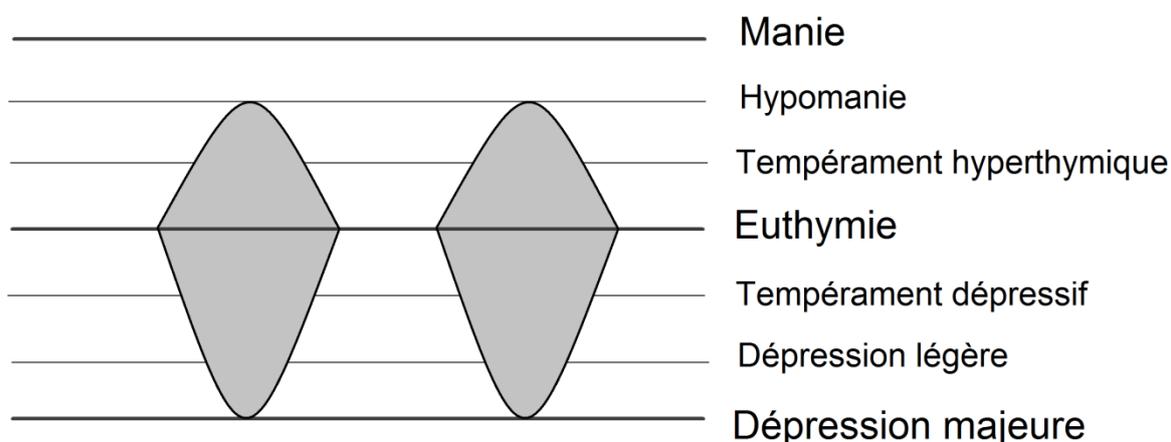
Schéma 6 : Représentation des troubles bipolaires de type IV extrait de « Psychopharmacologie essentielle – Bases neuroscientifiques et applications pratiques » (10)



1.3.6 Type V

Les troubles bipolaires de type V présentent un tableau ressemblant à un état mixte. Dans ce cas la dépression majeure ne coexiste pas avec une manie mais avec une hypomanie.

Schéma 7 : Représentation des troubles bipolaires de type V extrait de « Psychopharmacologie essentielle – Bases neuroscientifiques et applications pratiques » (10)



1.4 Diagnostic

L'apparition des épisodes débute vers l'adolescence et le début de la vie adulte. Malgré le début précoce, la maladie est souvent détectée plus tardivement avec une évolution sur dix ans en moyenne et trois à cinq consultations (16). En moyenne un patient reçoit 3.5 diagnostics différents et voit quatre médecins avant de faire le bon diagnostic. La période pendant laquelle le trouble n'est pas diagnostiqué s'accompagne souvent d'une dégradation psychologique et sociale, d'hospitalisations, d'une rupture du parcours scolaire ou professionnel, d'une augmentation de la mortalité...

Une étude danoise montre que l'âge du diagnostic des patients a reculé, passant de 54.5 ans en 1995 à 42.4 ans en 2012. Le dépistage est donc plus précoce qu'il y a vingt ans (17).

La maladie présente une récurrence dans plus de 90% des cas. La première survient généralement dans les deux années suivant l'épisode initial avec une fréquence plus importante pour les épisodes dépressifs.

Le diagnostic se fait souvent lors d'une phase dépressive, puisque le patient ne se sent pas malade en phase maniaque. Un épisode dure entre quatre et treize mois avec des épisodes dépressifs souvent plus longs que les épisodes maniaques (6). Il faut se baser sur la clinique, avec un interrogatoire du patient et/ou de sa famille pour retracer des potentiels épisodes antérieurs (18). Un questionnaire standardisé sert à l'anamnèse [Annexe 1] (19). Il est traduit du Mood Disorder Questionnaire (MDQ) de Hirschfeld, il présente une sensibilité de 73% et une spécificité de 90%. Néanmoins il est acquis pour beaucoup d'auteurs que le défaut de prise de conscience de la maladie bipolaire entraîne une sous-évaluation avec les questionnaires à disposition (20).

Il faut exclure la présence d'une autre pathologie (10) : un trouble neurologique, un accident vasculaire cérébral, une sclérose en plaque, une infection microbienne, une maladie endocrinienne (touchant la thyroïde par exemple), un déficit vitaminiq, une tumeur cérébrale, une maladie chronique voire un début de démence... ou la présence d'un facteur exogène comme la consommation de médicaments ou de toxiques (hallucinogène, amphétamine, cocaïne ...).

Il peut y avoir aussi confusion avec une dépression isolée, appelée dépression unipolaire lorsque le trouble de l'humeur ne vise qu'un axe. Il est estimé que la moitié des personnes diagnostiquées comme dépressifs unipolaires souffriraient en réalité d'un trouble bipolaire, la thérapeutique peut alors être revue correctement (10). La distinction unipolaire / bipolaire est apparue pour la première fois dans la classification DSM III en 1980 (4). La confusion est possible aussi avec un autre trouble psychiatrique. En effet la schizophrénie présente des points communs : un isolement social, un âge d'apparition, des idées délirantes... néanmoins un suivi sur quelques années permet de faire la distinction.

II. DEUXIÈME PARTIE : L'ARSENAL THÉRAPEUTIQUE

L'arsenal thérapeutique se compose principalement de traitements pharmacologiques, néanmoins il ne faut pas sous-estimer la part de la psychothérapie.

Il existe actuellement plusieurs pistes de traitements possibles pour les patients, résumées ici dans un tableau.

Tableau 1 : Traitements médicamenteux des troubles bipolaires (21)

	Principes actifs	Spécialités	Forme galénique et dosage
Thymorégulateur	Lithium	Téralithe®	Comprimé sécable : 250mg et LP 400mg
	Acide valproïque : divalproate de sodium valpromide	Dépakote®	Comprimé : 250 et 500mg
		Dépamide®	Comprimé gastro résistant: 300mg
	Carbamazépine	Tégréto®	Comprimé sécable : 200mg Comprimé sécable LP : 200 et 400mg Suspension : 20mg/ml
	Lamotrigine	Lamictal®	Comprimé orodispersible ou à mâcher : 2, 5, 25, 50, 100 et 200mg
	Oxcarbazépine	Trileptal®	Comprimé sécable : 150, 300 et 600mg Suspension : 60mg/ml
Antipsychotique atypique ou de 2 ^e génération (AP2G)	Amisulpride	Solian®	Comprimé : 100, 200 et 400mg Suspension : 100mg/ml
	Aripiprazole	Abilify®	Comprimé orodispersible : 10 et 15mg Comprimé pelliculé : 5, 10 et 15mg

	Clozapine	Leponex®	Comprimé sécable : 25 et 100mg
	Olanzapine	Zyprexa® Zyprexavelotab®	Comprimé : 2.5, 5, 7.5, 10, 15 et 20mg Comprimé orodispersible : 5, 10, 15 et 20mg
	Quétiapine	Xéroquel®	Comprimé LP : 50, 300 et 400mg
	Rispéridone	Risperdal® Risperdaloro®	Comprimé sécable : 1, 2 et 4mg Solution : 1mg/ml Comprimé orodispersible : 0.5, 1, 2, 3 et 4mg
	Asénapine	Sycrest®	Comprimé sublingual : 5 et 10mg
Antipsychotique classique ou de 1 ^{ère} génération	Halopéridol	Haldol®	Comprimé : 1 et 5mg Solution : 0.5 ou 2mg/ml
Antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine	Citalopram	Séropram®	Comprimé : 20mg Solution : 40mg/ml
	Escitalopram	Séroplex®	Comprimé : 5, 10, 15 et 20mg Solution : 40mg/ml
	Fluoxétine	Prozac®	Comprimé dispersible sécable : 20mg Gélule : 20mg Suspension : 20mg/5ml
	Paroxétine	Déroxat®	Comprimé pelliculé sécable : 20mg Suspension : 20mg/10ml
	Sertraline	Zoloft®	Gélule : 25 et 50mg
Antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine et la noradrénaline	Duloxétine	Cymbalta®	Gélule gastro résistante : 30 et 60mg
	Minalcipram	Ixel®	Gélule : 25 et 50mg
	Venlafaxine	Effexor®	Gélule LP : 37.5 et 75mg
Autres antidépresseurs	Miansérine	Miansérine®	Comprimé : 10, 30 et 60mg
	Mirtazapine	Norset®	Comprimé : 15mg Solution : 15mg/ml

Dans ce tableau, les cases grisées correspondent aux molécules comportant une AMM dans les troubles bipolaires. Seules celles-ci seront présentées en détail dans cette partie. Les autres médicaments ont certes prouvé leur intérêt dans certaines situations mais actuellement leur AMM ne comporte pas l'indication. C'est alors au praticien de peser le rapport bénéfices / risques de l'introduction du médicament ; dans ce cas le patient doit recevoir une information complémentaire spécifique et éclairée. Le terme de thymorégulateur est une notion complexe dont la définition n'est pour l'heure pas fixée. La notion sera abordée dans la troisième partie de ce travail.

Enfin, les thérapies ont une place, seuls ou en adjuvants des traitements pharmacologiques des troubles bipolaires.

Sources (21)(22)(23)(24)(25)(26)(27)(28)(29)(30)(31)(32)

II.1 Les sels de lithium

- Présentation et mécanisme d'action

Le lithium est présent dans la spécialité Téralithe® dosée à 250mg et en libération prolongée à 400mg. La forme à libération immédiate est prise deux à trois fois par jour au cours des repas avec la plus grosse dose le soir, celle à libération prolongée se prend en une prise unique le soir vers 20 heures.

L'équilibre est atteint à partir de 48 heures de traitement.

Son mécanisme d'action est mal connu, entre autre il modifie le signal intracellulaire, le transport du sodium avec un effet stabilisateur de membrane, ainsi que le métabolisme des neurotransmetteurs dont les catécholamines et la sérotonine.

- Surveillance

Avant l'instauration, il est nécessaire de réaliser un bilan complet : biologique, rénal, urinaire, hépatique, pondéral, cardiaque, neurologique et thyroïdien. La marge thérapeutique étant étroite, un contrôle biologique strict doit être respecté. La lithiémie est dosée le matin à jeun pour la forme à libération immédiate et le soir pour la forme à libération prolongée. Dans les deux cas, la prise de médicament se fait après le dosage. Il sera effectué deux fois par semaine au début du traitement. La valeur est ensuite vérifiée une fois par mois pendant les trois premiers mois puis tous les deux à six mois en complément de la clairance à la créatinine. La valeur

thérapeutique de la lithiémie intra-érythrocytaire est de 0,2 à 0,4 mEq/L, elle peut donner un meilleur indicateur de la concentration intracérébrale.

Tableau 2 : Valeur de lithiémie thérapeutique

	Dosage le matin (12 heures après la prise)	Dosage le soir (24 heures après la prise)
Téralithe® 250mg	0.5 à 0.8 mmol/L (Concentration minimale efficace)	
Téralithe® LP 400mg	0.8 à 1.2 mmol/L (concentration intermédiaire)	0.5 à 0.8 mmol/L (Concentration minimale efficace)

- Contre-indications et cas particuliers

Le lithium est contre indiqué en cas d'hypersensibilité, d'insuffisance rénale même modérée (clairance à la créatinine < 85 mL/min), de déplétion ou de régime hydrosodé, en cas de maladie cœliaque pour les comprimés dosés à 250mg.

La molécule peut entraîner des malformations au cours du premier trimestre de la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent prévenir leur médecin en cas de projet d'enfant pour pouvoir reconsidérer le traitement en fonction de l'état de la maladie. L'allaitement est contre indiqué.

La prise d'alcool est aussi à surveiller.

- Effets indésirables

Les effets indésirables touchent 50 à 75% des patients et sont dose-dépendants.

Il s'agit de tremblements digitaux, de troubles mnésiques, de polyurie-polydipsie, d'une hypothyroïdie, de troubles cutanés et cardiaques. Les troubles digestifs sont moins fréquents avec la forme à libération prolongée. Le principal effet indésirable est la prise de poids, elle est en moyenne de 5 kg pour la moitié des patients mais peut aller jusqu'à 20 kg. Après quinze ans sous lithium, 10 à 40% des patients présenteraient un diabète insipide néphrogénique (DIN), défini par une impossibilité à concentrer les urines. Les conséquences pourraient aller jusqu'à une néphrite tubulo-interstitielle chronique chez 4% des patients après six ans et 12% après dix-neuf ans. D'autres effets sur le rein ont été décrits chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère et soignés depuis plus de dix ans par les sels de lithium, comme des microkystes voire des carcinomes rénaux (33) à des fréquences indéterminées.

La décision de l'arrêt du traitement peut être prise en fonction de l'état physiopathologique du patient, il faudra diminuer progressivement sur une durée de six semaines minimum et de préférence sur trois mois en cas d'antécédent de rechutes (34).

- Surdosage

En cas de dépassement des doses thérapeutiques, plusieurs symptômes peuvent apparaître : tremblements, asthénie, hypotonie musculaire, soif, nausées, diarrhées, jusqu'à la confusion mentale et le coma hyperréflexique.

- Interactions médicamenteuses

Dans les associations déconseillées, certaines molécules augmentent la lithémie, comme les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS), les diurétiques ; d'autres diminuent la lithémie comme la carbamazépine, les neuroleptiques phénothiazidiques et les dérivés de la xanthine. La corticothérapie n'est pas sans danger non plus, en raison de la nécessité de respecter un régime hyposodé en cas de traitement long et de la possibilité de virages thymiques chez les patients à risque.

II.2 Les anticonvulsivants thymorégulateurs

Les troubles bipolaires pourraient en partie s'expliquer par la théorie du « kindling », traduit par « embrasement » : les premiers épisodes de troubles thymiques surviendraient suite à des facteurs de stress, qui avec leurs accumulations contribueraient à diminuer le seuil de réactivité des stress ultérieurs. Le développement d'épisodes sans facteur déclenchant viendrait d'une sorte d'automatisation du trouble thymique. Cette théorie est aussi retrouvée dans certaines formes d'épilepsie.

Les médicaments antiépileptiques trouvent une place dans la thérapeutique de par l'effet psychotrope et l'analogie avec l'épilepsie dans cette hypothèse.

II.2.1 Les dérivés de l'acide valproïque

- Présentation et mécanisme d'action

Il existe deux molécules. Le divalproate est présent dans la spécialité Dépakote® dosée à 250 et 500mg réparti en deux à trois prises par jour jusque 2g par jour. Le valpromide dans la spécialité Dépamide® à 300mg est pris deux fois par jour jusque 1800mg durant la journée. La posologie est d'installation progressive avec par exemple pour le Dépakote® une titration J1 250mg le matin et 500mg le soir, J2 500mg le matin et 750mg le soir, J3 1000mg le matin et le soir (35).

L'équilibre est obtenu dans les trois à quatre jours.

Le mécanisme d'action permet un renforcement de l'activité GABAergique qui permet une stabilisation de l'humeur.

- Surveillance

Avant l'instauration, il est nécessaire de réaliser un bilan complet : biologique, hépatique et pondéral. Durant le premier mois, une numération plaquettaire et un bilan hépatique sont réalisés régulièrement puis une à deux fois par an.

- Contre-indications et cas particuliers

Les dérivés de l'acide valproïque sont contre indiqués en cas d'hypersensibilité, d'antécédent d'hépatite, d'hépatite aiguë ou chronique et de porphyries.

La molécule peut entraîner des malformations au cours de la grossesse d'où une utilisation déconseillée en cas de grossesse et d'allaitement. Les femmes en âge de procréer doivent prévenir leur médecin en cas de projet d'enfant pour pouvoir reconsidérer le traitement en fonction de l'état de la maladie. Depuis mai 2015, un formulaire d'accord de soin doit être signé par la patiente en âge de procréer.

La prise d'alcool est déconseillée.

- Effets indésirables

Les effets principaux indésirables restent la sédation et la prise de poids ; en complément de troubles digestifs, de tremblements, d'œdème, de rares cas de troubles biologiques (plaquettes, fibrinogène,...). La surveillance accrue de la fonction hépatique sert à détecter des cas exceptionnels d'hépatites et de pancréatites.

Les troubles digestifs sont moins importants quand le traitement est pris au cours des repas. La somnolence, la fatigue, les tremblements s'estompent avec le temps.

Dans le cas de pathologies mitochondriales, il existe un lien de causalité entre la prise et l'aggravation de la maladie sous-jacente (36).

- Surdosage

En cas de surdosage, des situations graves et fatales ont été décrites : coma, dépression respiratoire, myosis, hypotonie musculaire, arrêt cardiaque.

- Interactions médicamenteuses

Les molécules sont contre indiquées avec la méfloquine ou le millepertuis.

Il existe des associations déconseillées comme avec la lamotrigine (qui voit sa concentration et sa toxicité augmentées) et la carbamazépine (qui diminue les taux de l'acide valproïque).

II.2.2 La carbamazépine

- Présentation et mécanisme d'action

La carbamazépine est présente dans la spécialité Tégrétol® dosée à 200mg, en forme LP à 200 ou 400mg, et en suspension à 20mg/ml. La posologie est d'installation progressive jusque 10 à 15 mg/kg/jour par paliers de trois à sept jours en deux prises par jour pour la forme LP, et deux à trois prises par jour pour les autres formes, pendant ou après les repas.

L'équilibre est obtenu deux à quatre semaines après le début du traitement ou quatre à cinq jours après modification de posologie en raison de l'auto-induction du métabolisme.

La molécule provoque le blocage des canaux sodiques voltage-dépendants et inhibe la propagation de l'influx nerveux.

- Surveillance

Avant l'instauration puis de façon régulière, il est nécessaire de réaliser un bilan complet : biologique, hépatique et pondéral.

La concentration thérapeutique se situe entre 4 et 12 mg/l.

- Contre-indications et cas particuliers

La carbamazépine est contre indiquée en cas d'hypersensibilité, de bloc auriculo-ventriculaire (BAV), de porphyries et d'antécédent d'hypoplasie médullaire.

La grossesse et l'allaitement sont déconseillés. Les femmes en âge de procréer doivent prévenir leur médecin en cas de projet d'enfant pour pouvoir reconsidérer le traitement en fonction de l'état de la maladie.

La prise d'alcool est déconseillée.

- Effets indésirables

Les effets indésirables neurologiques peuvent être réduits par le fractionnement des prises ou la diminution des doses. Ils sont de type somnolence, vertiges, céphalées, troubles de l'accommodation. D'autres effets sont possibles comme une sécheresse buccale, une prise de poids, une rétention d'urine ou un glaucome. Les troubles biologiques, cardiaques ou cutanés nécessitent l'arrêt du traitement.

- Surdosage

La toxicité survient pour des concentrations dépassant les 12 à 15 mg/l. Le surdosage peut causer des nausées, des vomissements, des troubles du rythme, des mouvements involontaires, des troubles respiratoires, un coma dès 3.2g par jour chez l'adulte, plus faible dose létale connue.

- Interactions médicamenteuses

Le problème majeur de cette molécule est son pouvoir inducteur enzymatique sur les cytochromes 1A2, 2C9, 2C19 et 3A4, ce qui majore la concentration et la toxicité d'autres molécules d'où les interactions possibles.

La carbamazépine est contre indiquée avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs.

Elle est déconseillée avec les contraceptifs oraux car il diminue leur efficacité, la clozapine, l'isoniazide, le lithium, les macrolides, le valpromide, le millepertuis, le jus de pamplemousse, le tramadol, le praziquantel, le tramadol, les inhibiteurs de tyrosine kinase.

II.2.3 La lamotrigine

- Présentation et mécanisme d'action

La lamotrigine est présente dans la spécialité Lamictal® dosée à 2, 5, 25, 50, 100 et 200 mg. La posologie est d'installation progressive jusque 400mg par jour ou 200mg en cas d'association au valproate de sodium.

L'équilibre est atteint dans les trois à quinze jours.

La molécule provoque le blocage des canaux sodiques voltage-dépendants et inhibe la propagation de l'influx nerveux.

- Surveillance

Les patients doivent être surveillés les quatre à huit premières semaines pour détecter une éventuelle éruption cutanée nécessitant de revoir le traitement. Une surveillance hépatique est recommandée.

- Contre-indications et cas particuliers

La lamotrigine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité et d'altération grave de la fonction hépatique. Une adaptation de posologie de 50% est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique modérée et de 75% pour le stade sévère.

La grossesse n'est pas une contre-indication, le risque de malformation est le même que pour la population générale. L'allaitement est déconseillé.

- Effets indésirables

Dans 5 à 10% des cas, il est observé une prise de poids, une somnolence, une diplopie et une vision floue, des vertiges, des céphalées et des insomnies,...

La lamotrigine présente un risque de développer des éruptions cutanées dans les deux premiers mois d'où la surveillance accrue. Il peut s'agir de simples éruptions jusqu'au syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson, mettant en jeu le pronostic vital. La clinique peut nécessiter l'interruption du traitement.

- Surdosage

Le surdosage peut provoquer une sédation, une ataxie, une diplopie, des nausées et vomissements.

- Interactions médicamenteuses

La molécule présente un métabolisme hépatique élevé.

L'association est déconseillée avec les dérivés de l'acide valproïque, puisque ces derniers sont inhibiteurs enzymatiques. Ils augmentent le temps de demi-vie de la lamotrigine et sa toxicité. La lamotrigine augmente aussi le métabolisme de l'acide valproïque et diminue son taux de 25% (37). La carbamazépine est elle un inducteur enzymatique et réduit les taux de lamotrigine de 50%.

II.3 Les antipsychotiques atypiques

La classe des antipsychotiques atypiques ou neuroleptiques atypiques présente des propriétés singulières par rapport aux neuroleptiques classiques :

- Effet antagoniste sur le système dopaminergique D2
- Effet antagoniste sur le système sérotoninergique 5HT2A
- Diminution des effets extrapyramidaux

II.3.1 Aripiprazole

- Présentation et mécanisme d'action

L'aripiprazole est présent dans la spécialité Abilify® dosée à 5, 10 et 15 mg. La posologie est d'une prise par jour de maximum 30 mg. Le mécanisme est un peu plus particulier:

- Agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D2
- Agoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques 5HT1A
- Antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT2A

L'état d'équilibre est atteint en quatorze jours.

- Surveillance

Avant l'instauration, il est nécessaire de réaliser un bilan complet biologique et pondéral. Une hyperthermie peut évoquer un syndrome malin.

- Contre-indications et cas particuliers

La molécule est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité.

La grossesse et l'allaitement sont déconseillés puisqu'il y a un risque de foetotoxicité et de tératogénicité chez l'animal.

- Effets indésirables

Dans plus de 10% des cas, il est observé des céphalées, une asthénie des étourdissements, une somnolence, une insomnie, des tremblements, des nausées des vomissements, une constipation, une hyperlipidémie... La prise de poids n'est pas rapportée. Une akathisie est fréquemment rencontrée, il s'agit d'une impossibilité de pouvoir se mettre, de demeurer en position assise (38). Il existe un risque rare de syndrome malin avec pâleur, hyperthermie et troubles neuro-végétatifs. Certains cas

de modification du comportement ont été décrits, probablement liés à l'effet antagoniste partiel dopaminergique (39).

- Surdosage

En cas de surdosage une surveillance cardiovasculaire est nécessaire.

- Interactions médicamenteuses

Il n'y a pas d'associations contre-indiquées ni déconseillées. Il existe une précaution d'emploi avec les inhibiteurs des cytochromes 2D6 et 3A4 car l'aripiprazole présente une forte métabolisation hépatique.

II.3.2 Olanzapine et Quétiapine

- Présentation et mécanisme d'action

L'olanzapine est présente dans la spécialité Zyprexa® dosée à 2.5, 5, 7.5, 10, 15 et 20mg ainsi que Zyprexavelotab® à 5, 10, 15 et 20mg. La posologie est d'une prise par jour de maximum 20mg.

La quétiapine est présente dans la spécialité Xéroquel® LP dosée à 50, 300 et 400mg. La posologie est d'installation progressive d'une prise par jour de maximum 800mg une heure avant le repas ou au coucher.

Le mécanisme d'action de l'olanzapine est plus atypique :

- Antagoniste des récepteurs dopaminergiques D1, D2, D3 et D4
- Antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT2A, 2C et 6
- Antagoniste des récepteurs histaminergiques H1
- Antagoniste des récepteurs adrénergiques α 1

Le mécanisme de la quétiapine correspond à la définition des antipsychotiques atypiques avec en plus une action agoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques 5HT1A. L'état d'équilibre est atteint en quelques jours pour les deux molécules.

- Surveillance

Il est nécessaire de réaliser régulièrement un bilan complet du poids, de l'IMC, du tour de taille, du taux de glycémie et de cholestérol, de l'onde QT corrigé.

Une hyperthermie peut évoquer un syndrome malin.

- Contre-indications et cas particuliers

Les deux molécules sont contre-indiquées en cas d'hypersensibilité, et spécialement pour l'olanzapine en cas de risque de glaucome par fermeture de l'angle.

La grossesse et l'allaitement sont déconseillés.

La prise d'alcool est elle aussi déconseillée.

- Effets indésirables

Certains effets indésirables sont très fréquents (> 10%) comme une prise de poids, une somnolence, une hyperprolactinémie, des vertiges et céphalées, une sécheresse buccale, un syndrome de sevrage à l'arrêt (quétiapine), une augmentation des paramètres du bilan lipidique (quétiapine), une akathisie (olanzapine). L'olanzapine est un puissant anticholinergique et peut donc être responsable de cas de glaucome par fermeture de l'angle d'où la contre-indication (40). Les effets indésirables anticholinergiques touchent différents organes, on note une sécheresse buccale, une constipation, une tachycardie, une rétention urinaire, une confusion, une mydriase.

Les deux molécules sont connues pour entraîner de rares pathologies de types cardiopathies et myocardites (41).

Plus rarement, les molécules provoquent des symptômes extra pyramidaux, un syndrome malin, un allongement du QT par exemple.

- Surdosage

En cas de surdosage, il peut apparaître une somnolence, une hypotension et des troubles extrapyramidaux.

- Interactions médicamenteuses

L'association est déconseillée avec la carbamazépine, le kétoconazole, les agonistes dopaminergiques et le jus de pamplemousse (pour la quétiapine). L'olanzapine est inhibiteur du cytochrome 1A2, il est déconseillé avec la fluvoxamine. Les fumeurs diminuent de 20% la demi-vie d'élimination de l'olanzapine (35).

II.3.3 Rispéridone

- Présentation et mécanisme d'action

La rispéridone est présente dans la spécialité Risperidal® dosée à 1, 2 et 4mg et Risperdaloro® à 0.5, 1, 2, 3 ou 4 mg et en solution à 1mg/ml. La posologie est d'installation progressive pour une dose maximale de 16mg par jour en une à deux prises. L'état d'équilibre est atteint en quelques jours.

Le mécanisme d'action correspond à la définition des antipsychotiques atypiques avec en plus une action antagoniste des récepteurs 5HT_{2C} et une liaison aux récepteurs adrénergiques α_1 et 2, et histaminiques H₁.

- Surveillance

Comme l'olanzapine et la quétiapine, il est nécessaire de réaliser régulièrement un bilan complet du poids, de l'IMC, du tour de taille, du taux de glycémie et de cholestérol, de l'onde QT corrigé.

Une hyperthermie peut évoquer un syndrome malin.

- Contre-indications et cas particuliers

La rispéridone est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité, d'allaitement et de phénylcétonurie (pour la forme orodispersible).

La grossesse et la prise d'alcool sont déconseillées.

- Effets indésirables

Les effets indésirables fréquents sont de type insomnie, constipation, prise de poids, hypotension orthostatique, akathisie. Plus rarement, la molécule provoque des symptômes extra pyramidaux, un syndrome malin, un allongement du QT par exemple. La molécule ne donne pas d'effet indésirable de type anticholinergique.

Les effets indésirables peuvent disparaître avec une diminution des doses, un changement thérapeutique ou la prise d'un antidote.

La rispéridone peut provoquer un syndrome de l'iris hypotonique en peropératoire de la chirurgie de la cataracte (42).

- Surdosage

Le surdosage peut provoquer une somnolence, une hypotension, une tachycardie et des troubles extra pyramidaux.

- Interactions médicamenteuses

L'association est déconseillée avec les antiémétiques apparentés aux neuroleptiques (métoclopramide, métopimazine, ...), la lévodopa et la bromocriptine.

II.3.4 Asénapine

- Présentation et mécanisme d'action

L'asénapine est présente dans la spécialité Sycrest® sublingual dosée à 5 et 10 mg. La posologie est d'installation progressive pour une dose maximale de 10mg par jour en deux prises. Le comprimé est placé sous la langue jusqu'à dissolution complète (dix secondes environ). En cas de prise d'autres traitements, l'asénapine doit être prise en dernier, il ne faut pas boire ou manger dans les dix minutes suivantes.

L'état d'équilibre est rapide environ deux à trois jours.

La molécule est antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2 et 5HT2A, et présente une liaison à d'autres récepteurs sérotoninergiques (5HT2B, 2C, 6,7), dopaminergiques (D3, 4) et adrénergiques (α 1A, α 2B, α 2B et α 2C) (43). Sa structure est proche de la mirtazapine ce qui devrait faciliter la transmission de la sérotonine et de la noradrénaline (44).

- Surveillance

Il est important de réaliser régulièrement un bilan biologique avec une surveillance des enzymes hépatiques.

- Contre-indications et cas particuliers

L'asénapine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité.

La grossesse, l'allaitement et la prise d'alcool ne sont pas recommandés.

- Effets indésirables

Il est observé très fréquemment une somnolence et une anxiété. Les effets indésirables fréquents sont une prise de poids et une augmentation de l'appétit, un syndrome extrapyramidal, une fatigue, une akathisie, une rigidité musculaire et une hypoesthésie buccale correspondant à une diminution de sensibilité dans la cavité buccale (38). Cette dernière est due à l'effet anesthésiant et disparaît spontanément après une heure.

- Surdosage

Le surdosage peut entraîner une agitation et une confusion, une akathisie, une dystonie orofaciale, une somnolence et une modification de l'ECG.

- Interactions médicamenteuses

L'asénapine peut exacerber l'effet des antihypertenseurs en provoquant elle-même une hypotension. Il faut aussi prêter attention particulière avec les substrats et inhibiteurs du cytochrome 2D6 tel que la fluvoxamine.

L'asénapine n'est que peu présente dans les recommandations, le service médical rendu est important mais l'amélioration de celui-ci est nul (ASMR V). Pour l'instant la molécule ne bénéficiant pas d'un remboursement par la sécurité sociale (45) a été retirée du marché en septembre 2015 au cours de l'écriture de cette thèse.

II.3.1 Tolérance et surveillance générales des antipsychotiques de 2^e génération

Tableau 3 : Résumé de la tolérance des AP2G (46)

	Aripirazole	Risperidone	Olanzapine	Quétiapine	Asénapine
Effets neurologiques					
Somnolence	+	++	+++	+++	++
Sédation	+	++	+++	+++	++
Effets extrapyramidaux	DD	DD	DD	+/0	+/0
Convulsions	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Syndrome malin	+	+	+	+	+
Effets métaboliques					
Prise de poids	+/0	++	+++	++	+
Dyslipidémies	+/-	+	++	+	+/0
Anomalies de glycémie	+/-	+	++	+	+/0
Effets cardiovasculaires					
Myocardite / Cardiomyopathie	INS	INS	INS	INS	INS
Allongement du QT corrigé	+/-	+/-	+/-	+/-	+/0
Effets hormonaux					
Prolactine	+/-	DD	+/-	+/-	+/-

+ : plus le nombre de croix est élevé, plus l'effet est important ; +/- : douteux ; DD : dose-dépendant ; INS : données insuffisantes

Tableau 4 : Résumé de la surveillance des AP2G (46)

	T0	M1	M3	Tous les trimestres	Tous les ans	Tous les 5 ans
Anamnèse familiale et personnelle	X				X	
Poids et IMC	X	X	X	X		
Périmètre abdominal	X					
Glycémie à jeun	X		X		X	
Bilan lipidique	X		X			X
Pression artérielle	X		X		X	

II.4 Les psychothérapies

II.4.1 La psychothérapie

Même si les origines génétiques et neurobiologiques des troubles bipolaires sont bien connues, la pathologie peut être modifiée par des facteurs psychologiques (comme le stress, les conflits familiaux, la perturbation du rythme circadien et social, la non observance des médicaments...), des facteurs sociaux et biologiques.

Les traitements, pharmacologiques et psychologiques, ont pour objectifs la résolution des épisodes aigus, la prévention des récives et la récupération complète entre les épisodes.

« Un traitement débuté par la pharmacothérapie sans psychothérapie, lorsqu'il est efficace, peut transmettre au patient que ses difficultés avaient une origine avant tout biologique ; ceci risque de fermer la porte aux apprentissages qu'offre la psychothérapie. » « Si le traitement est débuté par la psychothérapie et que celle-ci s'avère inefficace, le patient peut conclure soit que son trouble est d'origine biologique et devrait être soigné pharmacologiquement, soit qu'une intensification de sa psychothérapie (ou une forme de psychothérapie) résoudrait sa situation. Il peut aussi, bien sûr conclure que les médicaments comme la psychothérapie n'apportent aucune aide. » (47).

La psychothérapie désigne un traitement basé sur les échanges entre un patient et son thérapeute dans une relation de confiance mutuelle. Elle peut être à court ou à

long terme. Ainsi plusieurs thérapies peuvent être proposées au patient en fonction de sa situation : la thérapie cognitivo-comportementale (TCC), la thérapie axée sur la famille (FFT), la thérapie de pleine conscience (48) et la thérapie du rythme interpersonnel et social (IPSRT) (49). Une méta-analyse récente montre une réduction significative du taux de rechute avec une psychothérapie d'appoint par rapport au traitement standard seul (50) (51). L'accompagnement avec les thérapies doit suivre et tenir compte des événements dans la vie du patient, des changements de thérapeutiques et des troubles somatiques.

- La thérapie cognitivo-comportementale

La thérapie se base sur les schémas de pensées. En effet, les croyances et les pensées profondes influencent l'opinion de soi-même, sa vision du monde et son humeur. Un travail se fera sur l'identification et le changement de ce mode de pensée (52).

- La thérapie du rythme interpersonnel et social

La thérapie aborde les problèmes de la vie courante du patient pour réduire le nombre, la gravité et l'impact négatif des facteurs de stress vécus par le patient. Le patient bipolaire montre une sensibilité plus importante à la perturbation des rythmes sociaux ; ainsi le thérapeute peut remplir un outil appelé « métrique du rythme social » qui condense les routines sociales, par exemple les changements d'horaire de sommeil le week-end. La régularité des temps de sommeil protège de la survenue d'épisodes maniaques (53).

- La thérapie axée sur la famille

L'hypothèse de base n'est pas que la famille est «dysfonctionnelle» avant l'apparition de la maladie, mais plutôt que lorsque la famille arrive à comprendre la maladie, ses facteurs déclenchants, elle met en œuvre des stratégies de gestion de la maladie et de réduction des conflits (54). La gestion du stress peut diminuer la probabilité de futurs épisodes, ainsi l'issue de la maladie est améliorée.

Les thérapies présentent des limites, en effet les symptômes aigus répondent mal au traitement psychologique seul. Dans le cas des troubles dépressifs de longue durée, la thérapie prend du temps à se mettre en place et peut créer un risque de cessation prématurée du traitement pharmacologique. Le patient peut aussi voir à tort la possibilité de développer une dépendance psychologique. Certains auteurs

proposent même que cette prise en charge devienne systématique pour les patients bipolaires (55).

II.4.2 L'électroconvulsivothérapie

L'électroconvulsivothérapie (ECT) ou sismothérapie se définit par l'application d'un courant électrique de faible charge, situé au-dessus du seuil épiléptogène, avec deux électrodes placées au niveau du scalp. Il se crée ainsi une crise comitiale généralisée. Le courant est administré d'un côté, unilatéral, ou des deux côtés, bilatéral, durant 15 secondes à 2 minutes. Le traitement comporte généralement huit à douze séances (56).

En pratique, le patient anesthésié bénéficie de relaxants musculaires pour réduire l'intensité des spasmes musculaires, d'oxygène et d'une surveillance du rythme cardiaque et de la tension artérielle (57).

Les bénéfices de cette technique sont reconnus dans les troubles de l'humeur avec une amélioration de 80% des cas de manies traitées ce qui est largement supérieur aux traitements pharmacologiques (58). Le faible nombre d'études prospectives ne permet pas de conclure, notamment dans le cas des épisodes dépressifs et mixtes. Cependant, avec des contraintes et un caractère invasif, les électrochocs restent limités aux troubles réfractaires aux médicaments et seraient une alternative pour les personnes âgées ou lors de la grossesse. En cas de risque vital important ou suicidaire, cette technique peut être placée en première ligne.

La procédure nécessite le consentement éclairé du patient avec une documentation des risques et bénéfices. Un bilan complet avant traitement est prévu.

L'effet indésirable le plus remarqué est le déficit mnésique qui peut survenir durant les semaines et mois suivants les séances. Le déficit porte sur la mémoire déclarative des jours ou semaines durant ou avant les électrochocs avec une amnésie de fixation.

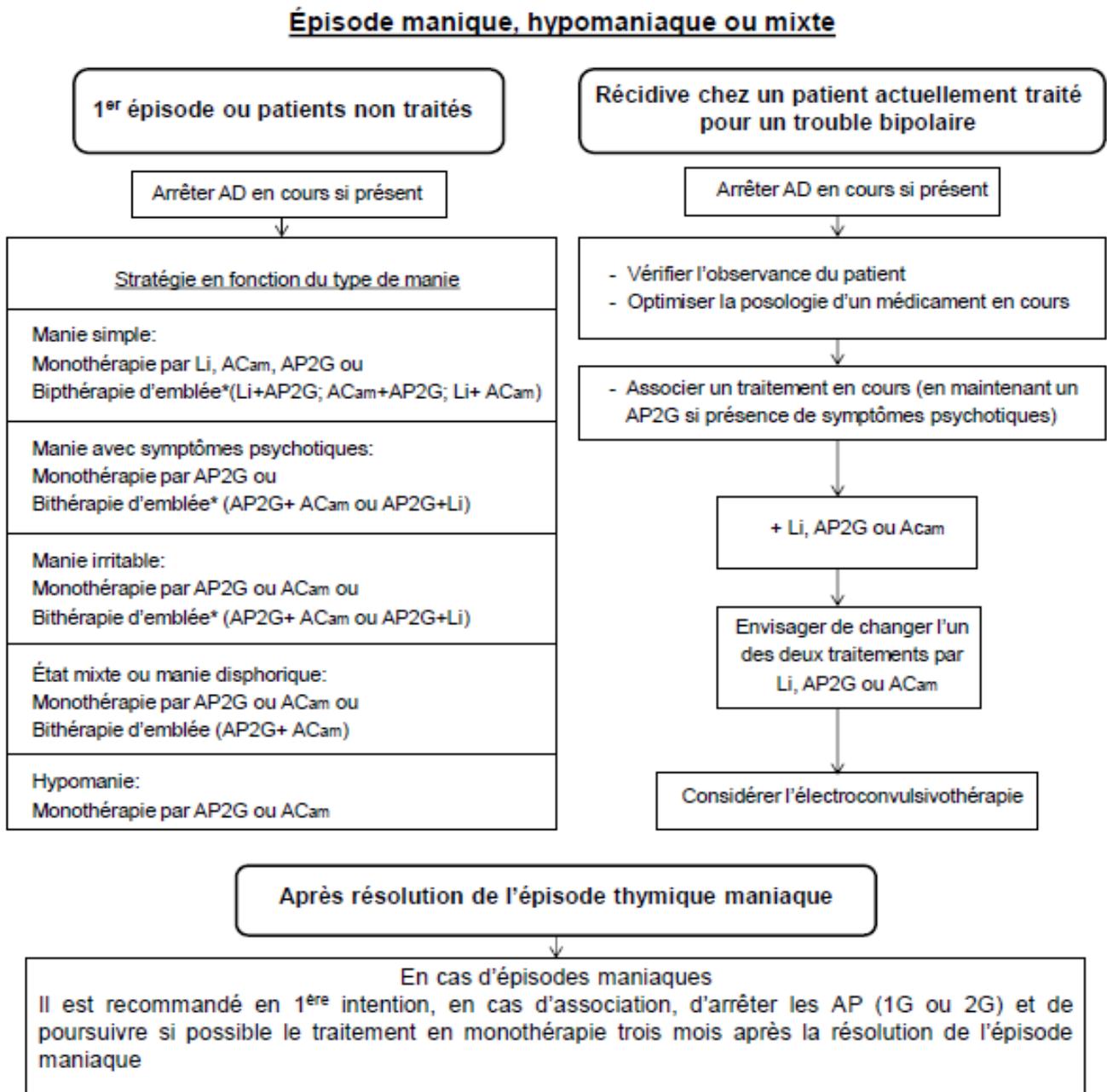
Le lithium peut interagir en prolongeant la paralysie musculaire, en diminuant le seuil épiléptogène et en provoquant des complications neurologiques (59), il est conseillé d'interrompre le traitement tout comme les molécules antiépileptiques (carbamazépine, lamotrigine et valproate de sodium). Le maintien ou l'arrêt du traitement se fait en fonction de la balance bénéfices / risques (47). Une potentielle action synergique des thymorégulateurs et de l'électroconvulsivothérapie est à évaluer.

III. TROISIÈME PARTIE : PRISE EN CHARGE DES ÉPISODES

La prise en charge est basée sur la physiopathologie de la maladie, c'est-à-dire « *la liste des changements en psychologie, en neuropsychologie, en physiologie, en neuroendocrinologie et en biochimie que l'on pense liés aux mécanismes du trouble* » (47).

III.1 Prise en charge des épisodes maniaque, hypomaniaque ou mixte

Schéma 8 : Stratégies thérapeutiques des épisodes maniaque, hypomaniaque ou mixte à la phase aigüe (21)



Li : lithium

AP2G : aripiprazole, quétiapine, rispéridone, olanzapine

ACam : anticonvulsivant antimaniaque (1ere ligne : divalproate de sodium ; 2^e ligne : carbamazépine, oxcarbamazépine, valpromide) selon les recommandations HAS

AD : antidépresseur

** La bithérapie n'est pas recommandée d'emblée dans le rapport HAS.*

- Cas des patients non traités

Le traitement de première intention repose sur les sels de lithium, le divalproate de sodium ou un antipsychotique atypique. Lors de l'instauration par sels de lithium, l'effet apparaît au bout de six à dix jours et nécessite l'association d'une molécule tranquillisante.

- Cas des patients recevant déjà un traitement

L'adhésion et l'observance doivent être vérifiées par des dosages plasmatiques et une possible augmentation des posologies. En cas d'absence d'effet, le traitement pourra être changé pour une autre molécule ou une association. Moins de 10% des patients en phase maniaque reçoivent une monothérapie, leur traitement se compose en moyenne de trois médicaments (60).

- Les états mixtes sont plus chimio résistants que les états maniaques et à plus grand risque de conduite suicidaire. Les associations sont considérées comme nécessaires tout comme dans les troubles à cycles rapides. Un thymorégulateur est alors associé à un antipsychotique sans différence entre les molécules (61).

Plusieurs études récentes mettent en évidence une supériorité significative en terme de réponses et de rapidité d'action des antipsychotiques de deuxième génération par rapport aux stabilisateurs de l'humeur (sel de lithium et anticonvulsivant) (62) (63).

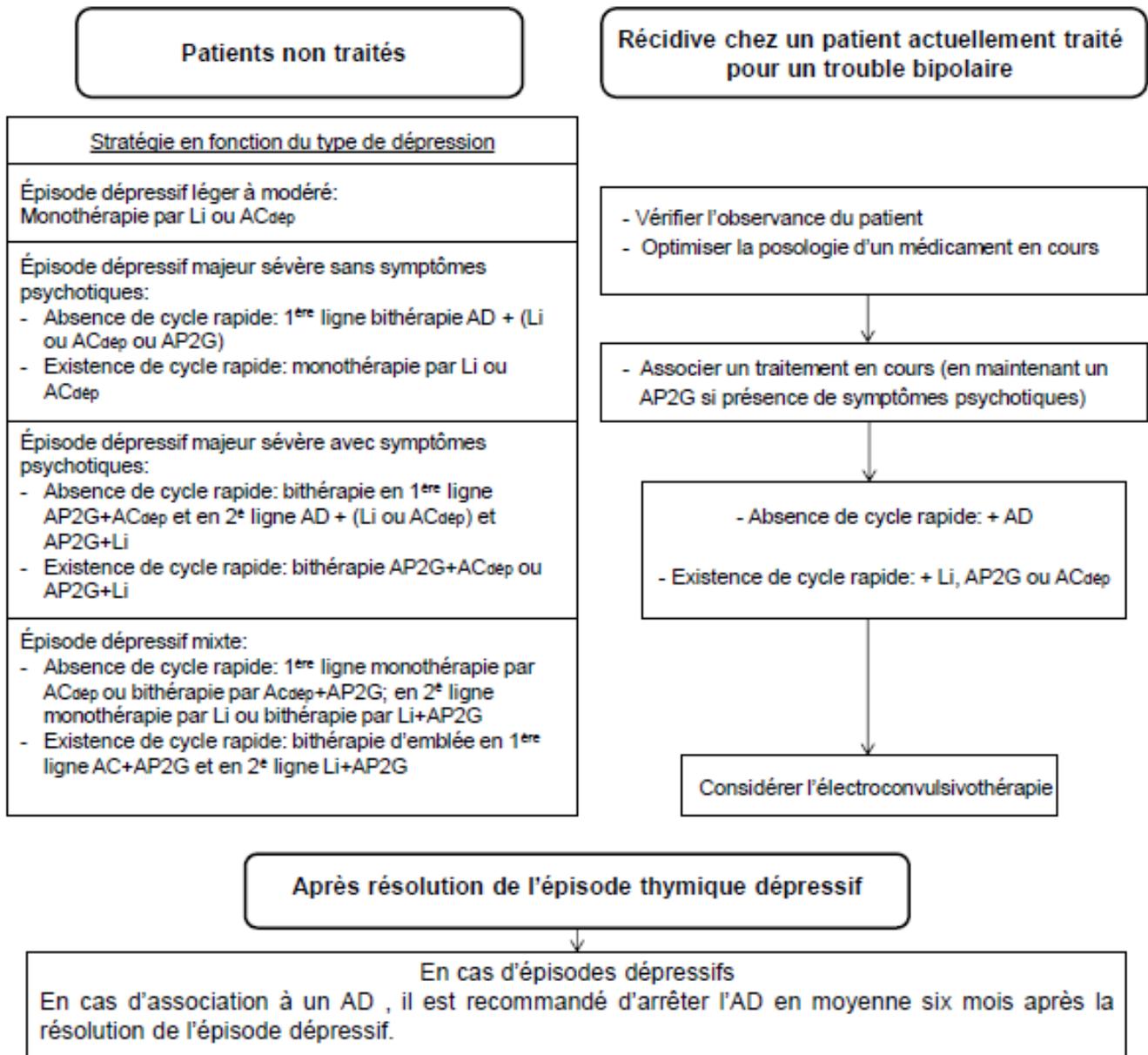
L'association d'un AP2G avec le lithium ou le valproate a montré une supériorité d'efficacité par rapport aux stabilisateurs de l'humeur en monothérapie dans le contexte d'un épisode maniaque. En effet il existe une synergie avec une augmentation de 20% du taux de répondeurs (64).

L'évolution spontanée d'un accès maniaque vers la guérison peut prendre 4 à 6 mois, avec traitement adéquat, le retour à l'état normothymique se fait en 4 à 6 semaines (65).

III.2 Prise en charge des épisodes dépressifs bipolaires

Schéma 9 : Stratégies thérapeutiques des épisodes dépressifs bipolaires à la phase aiguë (21)

Épisode dépressif bipolaire



Li : lithium

AP2G : aripiprazole, quétiapine, rispéridone, olanzapine

AC_{dép} : anticonvulsivant dans la dépression (1^{ère} ligne : divalproate de sodium, carbamazépine ; 2^e ligne : lamotrigine hors AMM) selon les recommandations HAS

AD : antidépresseur

* La bithérapie n'est pas recommandée d'emblée dans le rapport HAS

- Cas des patients non traités

La monothérapie est envisageable mais seulement pour les sels de lithium et les anticonvulsivants (66). Les antipsychotiques s'utilisent pour leur part en bithérapie, sauf la quétiapine dont l'efficacité est reconnue seule (67) (68). Cette dernière possède une activité antidépressive plus importante en inhibant la recapture de la noradrénaline via son métabolite la norquétiapine (69).

L'association à un antidépresseur peut se faire pour les patients non contrôlés par le traitement thymorégulateur. Dans ce cas, la première intention est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS). L'instauration débute par la plus petite dose efficace avec une augmentation progressive si nécessaire. L'association olanzapine – fluoxétine est reconnue pour son efficacité au même titre que la quétiapine seule (70). Les neuroleptiques classiques sont à éviter ainsi que les antidépresseurs tricycliques qui peuvent induire un virage maniaque.

- Cas des patients recevant déjà un traitement

Les éléments vérifiés sont les mêmes que lors d'un accès maniaque, à savoir l'adhésion et l'observance. Une augmentation de posologie peut être envisagée, de même que l'association éventuelle d'un antidépresseur. Celui-ci sera alors prescrit en dehors de son AMM.

- Les patients présentant un trouble de type cycles rapides sont plus chimiorésistants que les troubles bipolaires non compliqués. Sur une période de six mois, le risque de récurrences est beaucoup plus élevé que les troubles bipolaires « classiques ». En première intention le lithium est utilisé avec une durée nécessaire pour l'obtention d'une stabilité (71). En cas d'échec d'un thymorégulateur, il est préférable d'associer un second médicament plutôt qu'un relais thérapeutique. Une étude sur un an montre la supériorité de l'association lithium-carbamazépine par rapport à une des deux molécules seules, avec une réponse modérée ou marquée. (72). L'arrêt des antidépresseur est bénéfique dans ce types de troubles (73).

En phase aiguë dépressive, le maintien d'un antidépresseur qui s'est montré efficace sur les symptômes associé à un thymorégulateur serait bénéfique à un an (74). L'arrêt de l'antidépresseur se fait de façon progressive sur plusieurs semaines tout en maintenant le traitement par stabilisateur de l'humeur.

III.3 Les thymorégulateurs

III.3.1 Définition

La définition d'un thymorégulateur s'est souvent cantonnée aux propriétés du lithium. Le terme s'est progressivement élargi avec l'arrivée des molécules anticonvulsivantes et des antipsychotiques atypiques. Plusieurs synonymes existent comme régulateur de l'humeur, stabilisateur de l'humeur ou normothymique.

Dans les années 1990, plusieurs chercheurs proposent des définitions. Ghaemi (75) en 2001 emploie la « deux sur trois », la molécule doit répondre à au moins deux critères sur les trois : un effet curatif sur les épisodes maniaques ; un effet curatif sur les épisodes dépressifs ; et un effet préventif sur la manie et la dépression. Bauer et Mitchner (76) propose une définition « deux fois deux » où la molécule doit remplir les quatre critères : un effet curatif sur les symptômes maniaques, un effet curatif sur les symptômes dépressifs, un effet préventif sur la manie, et un effet préventif la dépression. Cette dernière assez restreinte ne peut ainsi inclure que les sels de lithium.

La question reste de savoir si les antipsychotiques peuvent être inclus dans cette définition. Certains chercheurs contestent la méthodologie des études. En effet dans la plupart d'entre elles, seuls les patients répondeurs à l'agent testé poursuivent l'étude de maintenance pour évaluer le délai avant rechute. Les auteurs considèrent que seuls des études menées sans cette présélection permettraient de placer les antipsychotiques dans la catégorie des stabilisateurs de l'humeur (77).

III.3.2 Indication des thymorégulateurs

Tableau 4 : Indications des thymorégulateurs (30)

	Traitements des épisodes maniaques	Traitements des épisodes dépressifs	Prévention des rechutes d'épisodes
Lithium	+		+ (maniaque)
Valproate	+		
Carbamazépine	+		+ (maniaque)
Lamotrigine			+ (dépressif)
Aripiprazole	+		+ (maniaque)
Olanzapine	+		+ (maniaque)
Quétiapine	+	+	+ (maniaque et dépressif)
Rispéridone	+		
Asénapine	+		

Les sels de lithium prennent une part intéressante dans les prescriptions principalement grâce à un recul important sur la molécule. Néanmoins il existe une forme de résistance au lithium : 44% dès l'instauration, 35% au cours d'un traitement bien conduit, 14% secondaire à l'arrêt du traitement et 10% lors de la réintroduction du même traitement à la dose antérieure (78).

Les dérivés du valproate de sodium ont un avantage considérable sur le lithium, leur meilleure maniabilité.

La carbamazépine n'est pas utilisée en première intention à cause des problèmes de titration et des nombreuses interactions médicamenteuses du fait de l'induction enzymatique.

L'asénapine a été approuvé par l'Agence Européenne du Médicament en 2010 ce qui en fait le plus récent des antipsychotiques atypiques. Son AMM mentionne une indication chez l'adulte dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires de type I. Il n'est pas indiqué en prévention des récives. A cause de l'ASMR nulle, il n'est pas pris en charge par la sécurité sociale d'où sa faible présence dans les recommandations. Les études montrent sa supériorité par rapport au placebo mais elles n'ont pas montré sa non infériorité par rapport à l'olanzapine (79) (80) (81).

L'olanzapine a montré une efficacité supérieure aux sels de lithium dans la prévention de la récurrence des phases maniaques et mixtes, mais est équivalente dans la prévention des épisodes dépressifs (70). Ainsi, l'utilisation comme adjuvant au lithium ou au valproate semble intéressante.

L'aripiprazole et la rispéridone ne montrent pas d'action dans la prévention des rechutes dépressives.

La quétiapine est aussi efficace dans les troubles bipolaires de type I, II et les cycles rapides (82) (83). Elle semble en monothérapie avoir un effet prophylactique comparable au lithium, selon une étude de maintenance à 2 ans (70).

Lorsqu'une association de molécule s'est révélée bénéfique en phase aiguë, les études montrent un intérêt à maintenir le traitement.

Dans le cadre des épisodes maniaques, l'efficacité est globalement similaire entre les molécules avec une supériorité pour les associations AP2G / lithium ou valproate (84) (85). Il en est de même en ce qui concerne la prévention des rechutes et récidives.

Dans le cadre des épisodes dépressifs, l'efficacité est variable en fonction des molécules avec un profil plus intéressant en faveur de la quétiapine (46).

III.3.3 Durée de traitement

Dans 90% des cas un premier épisode maniaque évolue vers une pathologie de trouble bipolaire, les stabilisateurs ont un intérêt dès le début des symptômes.

Le risque suicidaire sous traitement est fortement amélioré. Selon les chiffres 20 à 56% des patients souffrant d'un trouble bipolaire feront une tentative et 10 à 15% mourront par suicide. Dans une étude danoise, la plupart des patients décéderont de cause naturelle (82.1%), les décès de cause non naturelle interviennent dans les cinq ans suivant le diagnostic, d'où l'intérêt du traitement (17).

Une étude sur vingt-deux ans montre une diminution de la mortalité, notamment par suicide, dès lors qu'un traitement est pris de façon continue sur six mois (86). La mise en place d'un stabilisateur de l'humeur de manière précoce diminue la mortalité suicidaire. Toutes les molécules ne se valent pas ; en effet seul les sels de lithium ont prouvé une efficacité. Une étude incluant des patients ayant fait une tentative de suicide et prenant un traitement au lithium depuis au moins un an montre une diminution par 6 du taux de tentative de suicide et par 24 du taux de suicide aboutissant à un décès, en plus de son effet propre de thymorégulateur (87). En conséquence dans la première année d'arrêt du traitement, le risque suicidaire est augmenté par 20.

Le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (88) préconise la poursuite d'un traitement prophylactique d'au moins deux ans à la suite d'un premier épisode thymique. Ce délai est augmenté à au moins cinq ans en cas de risque de

récidives importantes comme par exemple : un épisode psychotique sévère, une comorbidité addictive, un isolement social ou une situation de précarité.

La World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) recommande une durée de traitement aussi longue que possible dès lors que le diagnostic est posé (89).

La durée du traitement ainsi que les facteurs de récurrences doivent être réévalués de façon régulière par le praticien.

III.3.4 Les cinq R : la réponse, la rechute, la rémission, le rétablissement et la récurrence

La réponse correspond à une amélioration cliniquement significative après une certaine durée de traitement. Les symptômes doivent diminuer en intensité d'environ la moitié. L'International Society of Bipolar Disorder (ISBD) définit des échelles de critères de réponse au traitement : YMRS ou MRS dans les états maniaques et HDRS ou MADRS dans les états dépressifs (90).

La rechute est la réapparition d'un épisode de même polarité dans les mois suivant la rémission.

La rémission et le rétablissement sont définis par l'absence prolongée de symptômes ou une intensité minimale de ceux-ci.

Néanmoins, la pathologie des troubles bipolaires est de nature récurrente et les traitements montrent une efficacité limitée, même avec des symptômes stabilisés ; il coexiste toujours un risque de récurrence (91) (92).

IV. QUATRIÈME PARTIE : MODALITÉS DE PRESCRIPTION

IV.1 Généralités

Lors de l'instauration d'un traitement, plusieurs questions se posent. Il est important d'adapter celui-ci au patient en fonction de son mode de vie, de ses croyances, de son état physiopathologique (âge, grossesse, personne âgée...), du risque suicidaire, mais aussi de sa situation personnelle avec, par exemple, le relationnel familial. D'autres facteurs peuvent poser problème comme la consommation de tabac, d'alcool qui peut être évaluée à l'aide du questionnaire DETA (93) [Annexe 2] ou de substances illicites. La pathologie et le traitement sont parfois non compatibles avec la conduite et l'utilisation de machines.

Quelques règles peuvent être établies :

- Réduire l'utilisation des psychotropes au maximum : utiliser la bonne molécule à la dose minimale efficace et pour la durée la plus limitée possible. L'instauration des traitements se fait toujours de manière progressive et l'avis d'un spécialiste est recommandé.
- Réévaluer de façon régulière les critères de diminution ou d'arrêt des traitements
- Éviter le nomadisme moléculaire : attendre une durée suffisante pour juger de l'efficacité sauf en cas d'intolérance, évaluer l'observance et préférer un ajustement de posologie avant d'envisager un changement de traitement
- Préférer un nombre de molécules réduit à une polymédication qui peut se révéler moins efficace et avec des effets secondaires plus importants. Des associations peuvent être utilisées dans certaines situations dès lors qu'un effet synergique existe.
- Prescrire de façon simple et proposer un programme thérapeutique structuré
- Établir une alliance thérapeutique entre le praticien, le patient et la famille

Ces mesures visent à améliorer la compréhension du patient, l'observance et l'efficacité des traitements (26).

La prise en charge ambulatoire est toujours préférée dès lors qu'elle est possible. Quand la situation le justifie, l'hospitalisation peut se faire par un tiers sans le consentement du patient selon la loi n°90-527 du 27 juin 1990 modifiée le 4 mars 2002, du Code de la Santé Publique (article L.3212-1 et suivants, L.3213.1 et suivants) (94).

IV.2 Prescription chez la femme enceinte et allaitante

Les grossesses sous traitement doivent être prévues en accord avec les médecins. En effet certains médicaments ne sont pas compatibles ; c'est pourquoi un test de grossesse est demandé lors du bilan pré thérapeutique pour le choix des traitements.

Les grossesses non planifiées sont plus fréquentes chez les femmes atteintes de troubles psychiques chroniques.

Peu de données sont disponibles et les études sont rétrospectives et faibles au vue des problèmes éthiques. Les analyses ne tiennent pas souvent compte de l'influence des facteurs somatiques sur le développement du fœtus comme le diabète, l'obésité, la malnutrition, les infections gynécologiques et les facteurs environnementaux (hygiène de vie, violences conjugales ou sexuelles). Néanmoins les données tendent vers une augmentation globale des complications obstétricales. Les troubles psychiques de la mère augmenteraient la survenue de maladies mentales des enfants (95).

Le métabolisme des médicaments est modifié avec pour la mère :

- Une augmentation du débit cardiaque et une diminution de la tension artérielle
- Une augmentation du volume d'eau extracellulaire de 14-20 litres à 28-30 litres
- Un débit sanguin rénal plus important qui est corrélé à une plus grande élimination rénale des médicaments.

Le fœtus présente une vascularisation céphalique très importante et la seule voie d'élimination demeure la circulation maternelle. La barrière foetoplacentaire n'est que peu sélective, les molécules inférieures à 600 Dalton peuvent circuler.

Le Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) référence les molécules à utiliser ou proscrire pendant la grossesse et l'allaitement (96).

- Les sels de lithium présentent un risque de malformations cardiaques congénitales (97) lors du premier trimestre comme la maladie d'Ebstein chez 4 à 12% des fœtus contre 2 à 4% dans la population générale (98). Une étude a montré un taux moyen plasmatique de lithium enfant / mère de 1.05 (99). En cas de maintien du traitement pendant la grossesse, une échographie cardiaque fœtale est recommandée entre la 18^e et la 20^e semaines d'aménorrhée. Les doses doivent être adaptées, les besoins sont augmentés pendant la grossesse puis diminués en post partum. Un dosage sérique est effectué toutes les quatre semaines jusque 36 semaines d'aménorrhée, puis une fois par semaine jusqu'à la naissance, et enfin 24 heures après l'accouchement.

- L'acide valproïque est la molécule la plus tératogène de la famille des anticonvulsivants utilisés dans les troubles bipolaires. Il multiplie par quatre à cinq les malformations retrouvées autour de 2 à 3% dans la population générale et provoque un syndrome malformatif dans 9 à 15% des cas. Les études ont relevé des cardiopathies, des anomalies de fermeture du tube neural, des fentes labiales et palatines, des craniosténoses, des malformations rénales, des hypospadias, des dysmorphies faciales et des membres (96). Le risque malformatif est proportionnel à la dose mais il n'existe pas de dose sans effet car même à faible posologie (inférieure à 700 mg par jour) le risque est présent. La supplémentation en acide folique ne permet pas de pallier aux effets de la molécule (100) (101). Le traitement doit être arrêté pendant le premier trimestre (102) voire même toute la grossesse par principe de précaution (96). La molécule passe la barrière foetoplacentaire et peut provoquer des troubles envahissants du développement ainsi qu'une diminution possible du quotient intellectuel de l'enfant de l'ordre de dix points à l'âge de un an, voire des formes d'autisme (103). Le risque est présent tout au long de la grossesse. Chez le nouveau-né, des syndromes hémorragiques (trouble de l'agrégation des plaquettes, thrombopénie, diminution du fibrinogène) d'étiologie mal connue ont été décrits, ainsi que des insuffisances hépatocellulaires liées à l'hépatotoxicité du traitement. En cas d'exposition au cours de la grossesse, il est important d'envisager un changement de thérapeutique et de prévoir une surveillance renforcée échographique. Pour diminuer les conséquences évitables au cours de la grossesse, un consentement éclairé est nécessaire ainsi qu'un accord de soin signé par toutes les patientes en âge de procréer.

- La carbamazépine provoque des anomalies de fermeture du tube neural même en association à l'acide folique, ce qui constitue une contre-indication au premier trimestre. Ces malformations sont augmentées de 3 à 5% et concernent : une diminution du périmètre crânien, des syndromes polymalformatifs (craniofacial, hypoplasie des ongles, malformations cardiaque, hypospadias...) et des spina bifida à une fréquence de 1% contre 0.1% dans la population générale (104) (105). La supplémentation en acide folique à 5mg par jour deux mois et un mois après la conception n'est pas suffisante (106). Une reprise au deuxième trimestre reste possible en présence de certaines précautions : utiliser les posologies minimales efficaces, vérifier régulièrement les taux sériques, préférer les formes à libération prolongée et fractionner les prises (107). Une échographie est recommandée entre 12 et 13 semaines d'aménorrhée, puis à 22 semaines ainsi qu'un dosage sérique de l' α -fœtoprotéine avant 18 semaines. Les quinze derniers jours de la grossesse, la mère reçoit 10 mg par jour de vitamine K1 par voie orale et 0.5 à 1 mg pour le nouveau-né à la naissance en intramusculaire ou intraveineuse lente (56).

- La lamotrigine peut être utilisée tout au long de la grossesse avec un réajustement des doses en post-partum. Les données sont rassurantes avec des concentrations chez la mère et l'enfant équivalentes. Il n'y a pas de conséquences connues jusque l'âge de six ans sur le développement psychomoteur des enfants exposés en phase fœtale.

- Le recul des antipsychotiques de deuxième génération présentant l'indication est plus faible. L'olanzapine et la rispéridone ne présentent aucune augmentation significative du risque malformatif ou de complications obstétricales (108). L'aripiprazole et la quétiapine ont quant à eux été moins étudiés. Les nouveau-nés de femmes traitées par AP2G semblent présenter de façon plus fréquente un surpoids indépendant de la pathologie maternelle qui, à l'âge adulte, donne un risque d'obésité, de maladies cardiovasculaires et de diabète ; ces nourrissons seraient également plus souvent hospitalisés en néonatalogie (109). Ces molécules augmenteraient le risque de complications métaboliques chez la mère (110).

- Les antidépresseurs utilisés dans la phase dépressive sont préférentiellement les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. La sertraline par exemple est un bon choix, sa concentration fœtale est faible. En revanche la paroxétine est

associée à un risque de malformation de septum cardiaque et de par sa demi-vie courte expose à un syndrome de sevrage néonatal (111).

Le traitement pendant la grossesse doit être réfléchi et élaboré entre la patiente et l'équipe médicale. Les conséquences d'une rechute sont nombreuses comme le fait de mal prendre soin de soi. Au vue de la faible observance thérapeutique en temps normal, une surveillance accrue est mise en place en période de natalité (112).

Dans les deux ans suivant une naissance, le risque d'hospitalisation de la mère est majoré de 1.6 par rapport à la population générale, avec une part plus importante dans les troubles bipolaires jusque 27% dans l'année suivante (113) (114). Les rechutes sont estimées autour de 20% pendant la grossesse et entre 50 et 70% en post-partum avec un pic entre J10 et J19 suivant la naissance (115). Favoriser le sommeil ou la relaxation par exemple semble une possibilité intéressante. En période de périnatalité, les symptômes sont plus fréquemment mixtes ou dépressifs. Comme par exemple la dépression post-partum. L'apparition de la maladie avec un premier symptôme durant la période de périnatalité représente même 7% des femmes souffrant de troubles bipolaires (116).

Après l'accouchement, la prise d'une contraception doit être réévaluée.

La décision de l'allaitement est délicate et revient aux parents avec l'aide de l'équipe médicale. Deux critères sont pris en compte, d'un côté la compatibilité avec le traitement médicamenteux et de l'autre la privation de sommeil qui peut représenter un facteur de stress. Les médicaments sont présents dans le lait à des proportions variées selon les molécules. Les effets sur le nourrisson diffèrent des adultes du fait de l'immaturation des fonctions rénale et hépatique.

Les sels de lithium se retrouvent dans le lait pour un taux plasmatique chez l'enfant allant de 30 à 40% (117) de la concentration maternelle avec pour l'enfant des symptômes réversibles neurologiques, des troubles de thyroïde, de l'hypotonie, un souffle cardiaque... La carbamazépine est présente en plus faibles proportions de l'ordre de 25 à 40% (96). L'allaitement est déconseillé avec ces deux molécules, il en est de même avec la prise de lamotrigine dont les concentrations sont équivalentes entre la mère et l'enfant. L'acide valproïque n'est retrouvé qu'à l'état de trace de l'ordre de 1 à 2% et permet l'allaitement.

En ce qui concerne les antipsychotiques atypiques, il est possible d'allaiter. L'olanzapine peut donner une somnolence chez 10% des enfants et quelques cas

de syndromes extrapyramidaux ; pour la quétiapine s'ajoutent de possibles troubles sur le neurodéveloppement (118). Les données sont rassurantes pour la rispéridone mais aucune n'est disponible pour l'aripiprazole.

Il est important de rappeler qu'en cas de non allaitement, les agonistes dopaminergiques tels que la bromocriptine utilisés pour inhiber la montée de lait sont à proscrire à cause d'un risque de décompensation thymique.

IV.3 Prescription chez la personne âgée

De par leur état physiologique, les personnes âgées sont plus sensibles aux traitements médicamenteux et à leurs effets indésirables. En effet, la pharmacocinétique des molécules varie avec :

- Une diminution de l'absorption
- Une diminution de la fixation protéique et de la quantité d'albumine
- Une augmentation du volume de distribution
- Une diminution du métabolisme hépatique et d'excrétion rénale

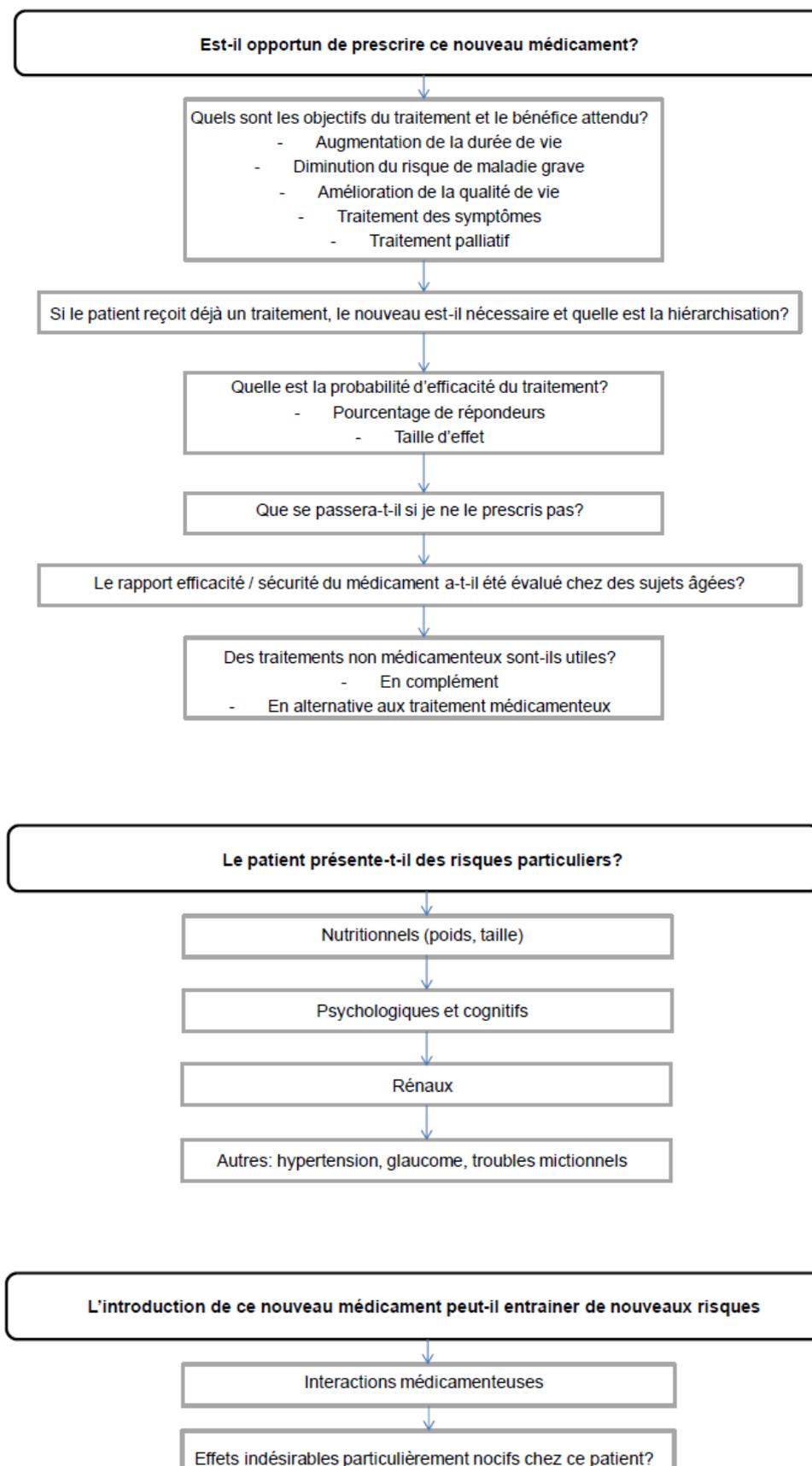
De ce fait, il existe une sensibilité cérébrale plus importante, une métabolisation moins efficace et une élimination plus lente des médicaments et donc des psychotropes. L'état pathologique est lui aussi important à évaluer avec par exemple la présence d'un diabète, de complications cardiaques ou neurologiques, une insuffisance rénale avec diminution de la clairance à la créatinine.

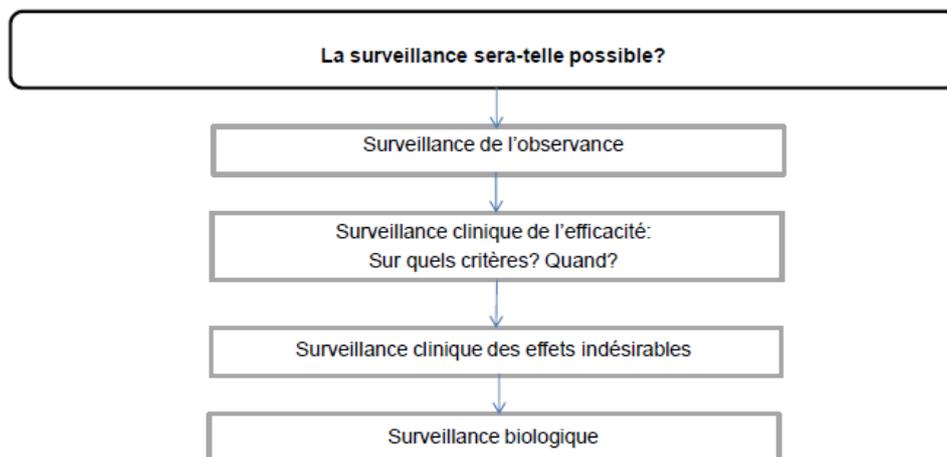
La prescription doit suivre quelques règles générales applicables à tous les médicaments : utiliser la plus petite posologie efficace, éviter les associations de molécules, prescrire un seul psychotrope et modifier un seul produit à la fois (119).

La prescription tend à devenir plus rationnelle et codifiée grâce à l'intérêt que portent les autorités comme l'HAS et ses programmes autour de l'utilisation des psychotropes chez le sujet âgé (Psycho SA).

Schéma 10 : Arbre décisionnel pour la prise en charge des sujets âgés

(120)





L'étude STEP-BD orchestrée par le National Institute of Mental Health (NIMH) de 2008 compare la prescription chez les patients de 20 à 59 ans et ceux plus de 60 ans (121). Selon cette même étude, près de deux tiers des patients de plus de 60 ans sont traités par une association de deux psychotropes.

Tableau 5 : Résultats de l'étude STEP-BD (121)

	Pourcentage de prescription chez les patients de 20 à 59 ans	Pourcentage de prescription chez les patients de plus de 60 ans
Lithium	37.8	29.5
Valproate	34.0	39.4
Carbamazépine	5.1	6.7
Lamotrigine	25.6	41
AP2G	33.4	30.6

- Les sels de lithium ont une utilisation limitée chez le sujet âgé. L'absorption de la molécule est complète et rapide, et ne dépend pas de l'âge. De plus elle n'est pas soumise au métabolisme hépatique. Néanmoins il existe un risque de surdosage en cas de clairance à la créatinine diminuée, ce qui prolonge le temps de demi-vie.

Récemment, de nouvelles propriétés du lithium ont été découvertes avec notamment un effet neuroprotecteur touchant au peptide β amyloïde et à la protéine tau phosphorylée. Ces deux éléments sont impliqués dans le développement des symptômes de la maladie d'Alzheimer.

Les effets indésirables modérés à sévères sont plus fréquemment retrouvés chez les sujets âgés avec une majoration de 40% environ (122). Sont répertoriés la confusion mentale, les tremblements, l'ataxie, le manque de coordination, l'aggravation d'une arythmie, le diabète insipide néphrogénique, l'hypothyroïdie.

- L'acide valproïque est plus affecté par la pharmacocinétique. La diminution du taux d'albumine provoque une diminution de la fixation aux protéines et augmente donc la fraction libre de la molécule. De plus, le métabolisme oxydatif régresse ainsi les concentrations augmentent. Il est donc nécessaire de modifier très progressivement la posologie chez le sujet âgé pour arriver dans une fourchette thérapeutique comprise entre 65 et 90 µg/ml (123). La molécule est bien tolérée chez le sujet âgé, malgré un risque de symptômes extrapyramidaux chez les plus de 50 ans, majoré en cas de traitement sur une longue période. Il peut aussi se produire une perte neurosensorielle auditive, une pancytopenie ou une sécrétion de l'hormone antidiurétique provoquant une hyponatrémie.

- La carbamazépine peut induire plus fréquemment chez les personnes âgées une neurotoxicité tout comme les sels de lithium : confusion, sédation, désorientation, troubles de la mémoire. En début de traitement, le risque d'état d'agitation et de confusion est majoré. Plus particulièrement chez les femmes âgées un autre effet peut se produire, il s'agit d'une bradyarythmie (124).

- La lamotrigine est bien tolérée et les taux plasmatiques de médicaments ne sont pas modifiés avec l'âge. L'association avec les sels de lithium se révèle efficace et bénéfique dans le cas des dépressions bipolaires chez les personnes de plus de 60 ans avec un haut risque cardiovasculaire et un faible niveau de manie (125). Les effets indésirables sont modérés : asthénie, insomnie, somnolence. Le risque de rash cutané est toujours présent chez le sujet âgé.

- Les études concernant les AP2G sur les sujets âgés sont faibles et les données sont plus souvent extrapolées des populations d'âge moyen. Contrairement aux antipsychotiques de première génération, ceux de deuxième génération présentent moins de survenue de syndromes extrapyramidaux, néanmoins certains effets indésirables sont accentués dans cette population. La rispéridone peut provoquer une hypotension orthostatique, des effets extrapyramidaux dose-dépendants à une fréquence plus importante, ainsi qu'une hyperprolactinémie rencontrée plus souvent chez les sujets de sexe féminin (126). L'aripiprazole présente un profil intéressant avec une incidence d'effets indésirables gênants plus basse comme les effets anticholinergiques, une prise de poids, une hypotension orthostatique ou une hyperprolactinémie (127). En revanche l'olanzapine et la quétiapine montrent plus d'effets de type anticholinergique (128) : une sécheresse

buccale, une constipation, une rétention urinaire, une tachycardie, une vision floue, une exacerbation d'un glaucome à angle fermé, des troubles de la vigilance et des syndromes confusionnels... Des études récentes concernant l'introduction de la rispéridone, la quétiapine et l'olanzapine chez des patients de plus de 65 ans montrent un autre effet délétère. En effet, dans les 90 premiers jours, le risque d'hospitalisation avec une insuffisance rénale aiguë est majoré de 1.7 par rapport à la population générale (129). Aucune différence significative n'apparaît entre les molécules.

Les données chez les sujets âgés sont limitées, peu d'études sont réalisées et aucune recommandation n'existe pour cette population. En pratique, l'utilisation du lithium ou d'un anticonvulsivant est souvent préférée au détriment des AP2G. En parallèle des thérapeutiques médicamenteuses, l'électroconvulsivothérapie dans les manies a montré son efficacité et sa sécurité chez la personne âgée (130). La fréquence des effets indésirables cardiovasculaires est plus importante dans le cas de personnes très âgées présentant un état général altéré et une polymédication que dans les populations plus jeunes (131).

IV.4 Les formes retards

Il existe actuellement trois spécialités, toutes de la famille des antipsychotiques de deuxième génération : Abilify Maintena® (Aripiprazole), Risperdal Consta® (Rispéridone) et Xéplion® (Palipéridone). La spécialité Zyprexa® (Olanzapine) existe mais elle n'est utilisée que dans les cas d'urgence. L'indication prévue par leur AMM est pour l'heure restreinte à la schizophrénie.

Seule la rispéridone à action prolongée a été étudiée dans les troubles bipolaires en traitement de maintenance seul ou en association (132). Les antipsychotiques de 1^{ère} génération de longue durée d'action, tout comme la vie orale, sont à éviter à cause de l'augmentation de l'apparition de symptômes dépressifs et de cas de suicide. Le Risperdal Consta® peut être envisagé pour des patients de faible observance ou avec des troubles sévères. Il pourrait être utilisé en maintenance seul pour les patients présentant des troubles maniaques et en association aux thymorégulateurs dans les troubles dépressifs. Dans tous les cas, une information éclairée doit être donnée par le psychiatre envers le patient pour éliminer des réticences. Ces formes peuvent être considérées comme des pistes de recherches, en effet il y a une

diminution significative du nombre de rechutes à 1 ou 2 ans en moyenne dans le cadre de la schizophrénie (133).

V. CINQUIÈME PARTIE : LA VIE AU QUOTIDIEN

V.1 Situation sociale et rôle des aidants

Le trouble bipolaire induit un mal-être social et un isolement, ce que confirment les statistiques. Seuls 25% des patients vivent en couple, sachant que la maladie entraînera des séparations ou divorces pour 4 patients sur 5. Au niveau professionnel, en 1992 en France, 51% des patients n'avaient pas d'activité rémunérée, 22% travaillaient en temps partiel et seulement 16% en temps plein, les autres présentaient une instabilité de leur situation (134). Les patients mariés ont plus fréquemment une activité professionnelle rémunérée. Une étude a comparé deux groupes homogènes de conjoints, un de témoins mariés à un sujet bipolaire versus un de témoins conjoints de la population générale. Les résultats sont repris dans ce tableau.

Tableau 6 : Résultats de l'étude (135)

Variables sociodémographiques	Groupe des conjoints de troubles bipolaires	Groupe des témoins
Âge en moyenne	45 ans et 6 mois	45 ans et 6 mois
Sex-ratio	0.66	0.66
Niveau socioéconomique bas	33.3%	33.3%
Taux de mariage	100%	100%
Avec profession	73.7%	60%
Niveau d'instruction bas	46.7%	36.8%
Zone de résidence urbaine	73.3%	76.7%
Nombre d'enfants	2.8	2.4
Durée du mariage inférieure à 20 ans	53.3%	46.6%
Sans habitudes de vie	53.3%	40%
Congés de maladie durant l'année	46.2%	33.3%
Couverture sociale	80%	86.7%
Relations amicales	34%	63.3%
Activités de loisirs	43.9%	63.3%
Entente dans le couple	20%	46.6%

Les résultats sont relativement similaires sauf pour les trois derniers paramètres qui montrent des différences significatives : relations amicales, activités de loisirs et entente dans le couple.

Différentes données ont montré aussi une meilleure évolution du patient dans le cas où les proches s'impliquent dans les prises de médicaments, les supervisent, de même si leur attitude est positive. On remarque alors le rôle déterminant de la famille, qu'il s'agisse du conjoint ou des proches. Ils peuvent participer au programme de psychoéducation avec le patient mais aussi aux différentes psychothérapies, notamment celle axée sur la famille. L'intérêt primordial est de pouvoir repérer le début d'un épisode thymique. Pour cela il existe des signes qui peuvent être différents selon les individus, la liste n'est pas exhaustive.

Tableau 7 : Symptômes maniaques et dépressifs (136)

Symptômes maniaques	Symptômes dépressifs
Amour propre exagéré	Se sent triste, anxieux ou vide
Erreurs de jugement	Se désintéresse de ses activités ou n'y prend plus plaisir
Irritabilité	A du mal à faire face
Tics	A du mal à réfléchir normalement, réfléchit lentement, tend à oublier
Besoin de moins de sommeil	A du mal à s'endormir et à se réveiller tôt
Énergie accrue	Dort trop, passe sa journée au lit
Dépenses immodérées	Maigrit ou grossit beaucoup
Surestimation de ses propres capacités	Mauvais appétit ou nettement plus d'appétit
Plus grand appétit sexuel	Manque d'énergie
Parle plus et plus vite que d'habitude	Se sent fatigué la plupart du temps
Entame la conversation avec des étrangers	S'inquiète excessivement et se sent accablé
Se sent plus euphorique, ne s'est jamais senti aussi bien	Sa santé physique se détériore
Rit beaucoup (même dans les situations qui ne sont pas drôles)	Se néglige, porte des vêtements étrangers ou inappropriés
A plein d'idées fantastiques	Néglige son hygiène personnelle
Saute du coq-à-l'âne	Est incapable d'effectuer des routines quotidiennes simples
Est moins concentré	A des idées de suicide
Décide sans réfléchir	Se concentre difficilement, est incapable de lire un livre ou de regarder la télévision
Veut faire des changements et a pleins de projets	Sensible au bruit
Appelle des gens au téléphone en pleine nuit	
Consomme trop d'alcool ou de drogues	
Plus de notion du temps	

Certains facteurs peuvent déclencher une chute de l'humeur (137):

- Etre seul dans un lieu inconnu
- Le stress par exemple dans les transports en commun
- La diminution du sommeil
- Le sentiment de solitude
- L'annulation d'un rendez-vous
- L'angoisse en retraçant l'histoire de la bipolarité
- La pression familiale

Et d'autres entraînent une élévation de l'humeur :

- Sortir avec des amis
- Jouer sur internet
- Recevoir du courrier d'amis
- Réussir quelque chose qui tient à cœur
- Discuter avec quelqu'un d'intéressant

Le stress joue un rôle non négligeable dans la théorie du « kindling ». Chez tous les individus, la répétition des stress provoque des réactions biochimiques dans la transmission de neuromédiateurs et une sensibilité plus importante aux stress à venir. Une situation de stress soutenu induit une sorte de signal d'alarme, puis de résistance et enfin d'épuisement (137). La psychoéducation permettra de travailler sur les signes et les réactions à adopter. Les signes sont nombreux : un mode de pensée circulaire, le sentiment d'être dépassé et apeuré, avoir l'esprit confus, les mains tremblantes et moites, des palpitations, une oppression... Il est possible de jouer sur ce facteur par des exercices de respiration, de relaxation.

Il peut être intéressant de se rapprocher d'associations de patients que ce soit pour le patient ou sa famille [Annexe 3].

V.2 Intérêt de la psychoéducation et rôle du pharmacien

Les programmes d'éducation thérapeutique concernant les maladies mentales sont minoritaires (environ 2%) par rapport au diabète (30%) ou aux maladies cardiovasculaires (15%).

L'Organisation Mondiale de la Santé définit l'éducation thérapeutique comme ayant « pour but d'aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont

besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation, des procédures hospitalières et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider, ainsi que leur famille, à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer ensemble et à assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie»

La psychoéducation se base sur les mêmes principes et objectifs. Elle s'articule dans le cadre d'un programme bien défini d'information structurée, dirigé par un thérapeute formé. Actuellement le programme comporte une vingtaine de séances de deux heures [Annexe 5]. Il s'inscrit dans le respect du secret professionnel et tient compte des souhaits du patient. Il est possible de la définir ainsi : « *L'éducation ou la formation d'une personne souffrant d'un trouble psychiatrique dans des domaines qui servent des objectifs de traitement et de réadaptation (l'acceptation de la maladie, la coopération active au traitement et à la réadaptation, l'acquisition d'habiletés pour compenser les déficiences liées au trouble psychiatrique* » (138). Elle inclut le patient mais peut aussi intéresser ses proches. Elle se base sur trois axes : pédagogique, psychologique et comportemental.

Les objectifs sont :

- Améliorer la qualité de vie du patient
- Favoriser l'alliance thérapeutique
- Optimiser le traitement médicamenteux et son observance
- Diminuer le taux de récurrences et le risque suicidaire
- Améliorer la qualité des informations médicales pour comprendre la pathologie, diminuer les incompréhensions et permettre l'acceptation de la maladie
- Gérer le stress et détecter les signes annonciateurs de changements thymiques
- Prévenir l'usage des toxiques

Lors de ce programme, le patient doit remplir un outil appelé journal des humeurs [Annexe 4] qu'il peut utiliser tout au long de sa vie. L'humeur est matérialisée sous forme d'un graphique.

Les études montrent un impact important de la psychoéducation avec un maintien des bénéfices pendant trois à cinq ans après la fin des séances. On remarque une diminution du nombre de récidives, de la durée cumulée des phases, du nombre et de la durée des hospitalisations (55) (139) (140). Une des améliorations concerne une meilleure observance.

Cependant, tous les patients ne sont pas réceptifs à ce type de programme, que ce soit vis-à-vis de croyances personnelles, ou d'angoisse par rapport au trop plein d'informations reçues ; certains patients n'osent pas refuser de participer de peur de décevoir le praticien.

Ces programmes peuvent avoir lieu à l'hôpital ou dans les Centres Médico-Psychologiques où sont suivi plus de 80% des patients souffrant de maladies psychiatriques.

Le rôle du pharmacien est peu connu dans cette prise en charge, néanmoins il reste l'interlocuteur privilégié lors de la délivrance des thérapeutiques. Son attitude doit être à la fois :

- Empathique : il s'agit de comprendre ce que le patient sait, croit et ressent de sa maladie, en quelque sorte essayer de se mettre à sa place
- Authentique : il faut rester soi-même et être à l'aise avec le patient
- Chaleureuse : l'attitude, la communication verbale et non verbale doivent montrer une réelle envie d'aider le patient
- Professionnelle : les connaissances doivent être régulièrement mises à jour

Il est important de rappeler que le pharmacien est le professionnel de santé de proximité et qu'il peut être relativement disponible aux horaires d'ouverture. Pour aider au dialogue, Charly Cungi, médecin spécialiste, a formulé la règle des 4R (141):

- Recontextualiser les éléments du discours du patient
- Reformuler en utilisant les propres mots du patient
- Résumer le propos du patient
- Renforcer en reconnaissant et soulignant la problématique exprimée par le patient

Le pharmacien peut être amené à intervenir lors de certains programmes d'éducation, ou lors d'atelier du médicament comme au centre Gérard Marchant de Toulouse.

V.3 Prise en charge des effets indésirables et des addictions

Les effets indésirables sont pour la plupart déjà connus et répertoriés dans le Résumé des Caractéristiques Produit (RCP). Néanmoins il est important de ne pas négliger les effets secondaires des traitements adjuvants comme des antidépresseurs, benzodiazépines... Le traitement doit s'instaurer, s'adapter avec la collaboration de plusieurs intervenants : le patient tout d'abord, son psychiatre et son médecin traitant. Cette alliance est capitale dans la détection et le suivi de certains effets indésirables. La prescription est associée à une information éclairée du traitement, des conseils en matière d'hygiène de vie, et de mesures psychoéducatives (142).

- Effets indésirables métaboliques

Dans un premier temps, il est nécessaire de surveiller régulièrement le poids, du périmètre ombilical, la glycémie à jeun et le bilan lipidique du patient. Une prise de poids de plus de 7%, surtout si elle est rapide, oblige le médecin à s'interroger sur la présence d'un éventuel diabète (143). Des mesures hygiéno-diététiques simples peuvent être proposées en préventif et curatif : conseiller un régime normo ou hypocalorique, éviter le grignotage, les plats riches en graisse, les boissons sucrées, pratiquer une activité physique. En cas de surcharge pondérale, un accompagnement par une diététicienne peut se révéler utile. Il est important de comprendre la cause de la prise de poids, surtout s'il s'agit d'une modification des habitudes alimentaires (hyperphagie, boulimie...). La boulimie est présente chez 10% des patients entre les épisodes thymiques, et l'hyperphagie chez 20% des patients.

On peut remarquer un surpoids chez beaucoup de patients bipolaires : 58% ont un IMC entre 25 et 29, 21% entre 29 et 40 et 5% supérieur à 40 (137). La prise de poids peut être causée par la maladie ou par le traitement, dans bien des cas il est difficile de distinguer la part des deux. Un diabète de type 2 peut aussi se révéler avec les antipsychotiques. Le mécanisme viendrait de l'inhibition du relargage de l'insuline ou d'une insulino-résistance.

La présence d'un diabète, d'une obésité ou d'une dyslipidémie fait partie des facteurs de risque cardio-vasculaire.

- Effets indésirables cardio-vasculaires

Le suivi de la tension fait partie des recommandations. Il est important d'évaluer la consommation de tabac et d'alcool faisant partie des facteurs de risque cardio-vasculaire.

- Effets indésirables extrapyramidaux

Le syndrome extrapyramidal se caractérise par trois signes majeurs : les tremblements des extrémités au repos, l'akinésie (la rareté des mouvements), l'hypertonie des membres (la rigidité). Ces symptômes sont liés aux mécanismes d'action des molécules sur le système dopaminergiques. Ils apparaissent lorsque les récepteurs D2 striataux sont occupés à un taux supérieur à 80% (144). Tandis que la libération de dopamine est inhibée par la sérotonine, les AP2G entrent en jeu, se liant de façon antagoniste aux récepteurs 5HT2A, ce qui entraîne une libération de la dopamine qui tend à diminuer le taux d'occupation des récepteurs D2. Ils permettent donc une diminution de la prévalence de cet effet indésirable (145).

Il est possible d'utiliser les anticholinergiques antiparkinsoniens en cas de troubles extrapyramidaux comme la tropatépine (Lepticur®), la trihexyphénidyle (Artane®, Parkinane®) ou le bipéridène (Akineton®).

- Syndrome malin des neuroleptiques

Il est caractérisé par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une altération des facultés mentales, une instabilité du pouls ou de la pression artérielle, une tachycardie, une hypersudation et des troubles du rythme cardiaque. Un arrêt du médicament en cause doit être évoqué.

- Effets indésirables sur le sommeil

L'insomnie peut être jugulée par des mesures d'hygiène de vie, comme par exemple éviter les stimuli lumineux, la télévision le soir, préférer un repas léger, éviter les stimulants, pratiquer des exercices de relaxation. Si cela ne s'avère pas suffisant, il est possible de prendre des médicaments dans ce cas, il est préférable d'utiliser des benzodiazépines de courte durée d'action ou des hypnotiques.

Il est important de garder un rythme de vie et de sommeil régulier, en évitant les siestes, et en préférant les heures fixes de lever. Cette cadence est mise à profit dans la thérapie du rythme interpersonnel et social.

- Effets indésirables divers

L'akathisie évoquée avec l'aripiprazole peut être traitée en réduisant la dose, puis en introduisant un bêta bloquant de type propranolol, un anticholinergique ou la miansérine.

Les tremblements digitaux liés à la prise de lithium peuvent être atténués par la prise de propranolol.

Certains effets anticholinergiques peuvent être atténués comme l'hyposialorrhée avec l'anétholtriothione (Sulfarlem S®) mais les effets sont limités pour les autres symptômes. D'autres troubles mineurs peuvent être corrigés, par exemple, l'hypotension orthostatique avec l'heptaminol (Heptamyl®), ou le dysfonctionnement érectile avec le sildénafil (Viagra®).

- Addictions associées

Les comportements addictifs sont plus fréquemment rencontrés chez les patients bipolaires, il est estimé une augmentation de 6.6 par rapport à la population générale (146). On y retrouve une consommation de tabac significativement plus élevée, d'alcool avec une prévalence de 42% et une prédominance féminine. Enfin l'usage de substances illicites dont le cannabis est estimé à 16% (147). Ces facteurs favorisent la survenue d'épisodes thymiques. Il est important de préciser que la prise en charge précoce de la pathologie diminue le risque d'abus de substance (148).

L'arrêt du tabac doit être envisagé à distance d'épisodes aigus dans une phase équilibrée du trouble de l'humeur. L'utilisation de la varénicline (Champix®) et du bupropion (Zyban®) doit rester anecdotique en raison du risque d'exacerbation des symptômes psychopathologiques (149).

V.4 Un problème majeur : l'observance

L'observance est la coïncidence entre le comportement du patient et la prescription des soins curatifs ou préventifs (150). Le terme est à préférer à compliance qui sous-entend une notion de contrainte. Dans un rapport de 2003, l'OMS estime que l'impact de l'efficacité des interventions favorisant l'observance peut être plus important que n'importe quelle découverte médicale (151).

En effet, le taux d'observance diminue dans le cas des maladies chroniques, mais il est davantage plus faible dans les pathologies psychiatriques. A 1 an, 50% des patients sont observants, à 18 mois 74% ont cessé de prendre leur médicament

antipsychotique (152). Un défaut de conscience de la maladie amène fréquemment un défaut d'adhésion au traitement.

Le tableau ci-dessous illustre bien les différents types de mauvaises observances que l'on peut rencontrer dans le cas des troubles bipolaires.

Tableau 8 : Les types de mauvaises observances (137)

Mauvaise observance absolue	Le patient ne tient pas compte des prescriptions faites par son médecin traitant, ne se présente pas à toutes les consultations et néglige son suivi (10%).
L'observance partielle sélective	<p>L'observance partielle sélective est le rejet d'un certain type de traitement et pas d'un autre. Il s'agit probablement d'une conscience partielle de la maladie bipolaire qui n'est pas conçue comme une perturbation de l'humeur au long cours et dont le génie évolutif connaît des rechutes.</p> <p>Ces patients acceptent des traitements pendant les phases aiguës de dépression, de manie ou d'hypomanie, mais n'acceptent pas de traitement longitudinal avec des thymorégulateurs pour prévenir les rechutes. A l'opposé il existe aussi des patients qui acceptent le traitement régulateur de l'humeur, mais refusent de prendre toute autre médication.</p> <p>C'est souvent la reconnaissance partielle de la maladie, la peur des différents effets secondaires des médicaments qui explique cette attitude.</p>
L'observance intermittente	L'observance intermittente est souvent retrouvée chez les patients prenant du lithium. Ils n'abandonnent pas complètement leur traitement au lithium, mais ne le prennent pas comme il faut (arrêt pendant les vacances, un voyage, modulation des prises en fonction des contrôles sanguins).
Mauvaise observance tardive	<p>Après le diagnostic de la maladie bipolaire, la majorité des patients présente une résistance à la nécessité de recevoir un traitement et décide de commencer celui-ci après plusieurs rechutes.</p> <p>La mauvaise observance tardive est définie comme une bonne observance du patient pendant deux ou trois années consécutives, suivie d'une interruption thérapeutique sans raison apparente.</p>
Mauvaise observance par excès de thymorégulateurs	La mauvaise observance par abus de prise de thymorégulateurs est assez commune surtout chez les patients qui présentent des dépendances toxicomaniaques associées. L'intention est de mieux

	stabiliser l'humeur et d'accélérer le processus de guérison.
Mauvaise observance comportementale	<p>La mauvaise observance comportementale comporte l'attitude pendant les visites au médecin traitant : le respect des rendez-vous, l'application des directives concernant une meilleure hygiène de vie, les informations données au médecin...</p> <p>Ainsi le patient peut prendre scrupuleusement son traitement thymorégulateur sans suivre les prescriptions comportementales données par leur thérapeute.</p> <p>Cette attitude peut se comprendre par une conception uniquement biologique de la maladie, ou encore par la qualité de la relation thérapeutique.</p>

Il est possible de prédire certains cas de mauvaise observance par quelques critères :

- Un antécédent de troubles d'observance
- L'influence de l'entourage (croyances, réticences, connaissances,...)
- La peur des effets secondaires
- Un patient qui donne l'impression de pouvoir gérer seul sa maladie

Le problème de non observance peut être lié à différents facteurs (138) :

- A la maladie : son ancienneté, sa rémission
- Au patient et à son entourage : sa situation familiale, les conduites addictives
- Aux médicaments : ses effets indésirables, les rechutes en dépit du traitement, le nombre de molécules et la durée du traitement
- Aux prescripteurs et aux soignants : le lieu et l'accueil de consultation, la durée entre deux consultations, la conviction du prescripteur sur l'efficacité du traitement

Un problème d'observance doit être détecté assez tôt car il peut vite engendrer de conséquences importantes dans les maladies psychiatriques, notamment des rechutes, une chronicité ou des événements indésirables qui peuvent gêner l'insertion familiale, sociale et professionnelle. La non observance entraîne aussi un coût humain et financier non négligeable. En revanche, certains moyens peu onéreux peuvent montrer un impact énorme (par exemple, l'envoi de SMS pour rappeler la prise de médicament).

CONCLUSION

La maladie bipolaire reste peu connue du grand public. La substitution du terme « psychose maniaco-dépressive » par « troubles bipolaires » permet une baisse de la stigmatisation des patients. Depuis 2014, une journée mondiale leur est consacrée le 30 mars, jour anniversaire de la naissance de Vincent Van Gogh, un représentant emblématique de cette pathologie.

Un grand nombre de patients n'est toujours pas diagnostiqué, du fait de la complexité des différents tableaux cliniques et d'un refus de parler d'un sujet encore tabou.

L'avancée des traitements pharmacologiques permet une meilleure prise en charge et une optimisation des thérapeutiques. Les sels de lithium conservent une part importante mais l'arrivée des antipsychotiques a étoffé les possibilités thérapeutiques, grâce à leur meilleure maniabilité. Néanmoins avec le recul, leurs effets indésirables sont à prendre en compte. Des protocoles sont aujourd'hui établis y compris pour des situations particulières (âge, grossesse, addictions). Un recours aux techniques hospitalières (ECT) est également envisageable.

La psychoéducation complète les médicaments et permet une meilleure implication du patient dans les connaissances et le contrôle de sa maladie. Elle doit se fixer pour buts l'acceptation et l'observance, facteurs clés de l'efficacité des thymorégulateurs.

Les associations assurent l'information et l'accompagnement du patient et de sa famille pour les conseiller et les aider dans leurs démarches, la finalité étant de réduire au minimum l'impact familial, social, professionnel, et économique des troubles bipolaires.

Le pharmacien peut, quant à lui, coordonner information, éducation, observance et conseils psychologiques des familles.

Il est donc aujourd'hui possible de vivre au quotidien avec un trouble bipolaire grâce à un traitement bien adapté et un encadrement efficace.

ANNEXES

Annexe 1 : Le questionnaire de trouble de l'humeur (19)

1	Est-ce qu'il y a déjà eu une période au cours de laquelle vous n'étiez pas vraiment vous-même et...	Oui	Non
	...vous vous sentiez tellement bien ou accéléré(e), au point que d'autres personnes pensaient que vous n'étiez pas dans votre état habituel ou que le fait d'être tellement accéléré(e) vous attira des ennuis ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	...vous vous sentiez tellement irritable que vous avez insulté des gens ou que vous avez déclenché des bagarres ou des disputes ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	...vous vous sentiez beaucoup plus sûr(e) de vous que d'habitude ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	...vous dormiez beaucoup moins que d'habitude et vous trouviez que cela ne vous manquait pas vraiment ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	...vous étiez beaucoup plus loquace ou parliez plus vite que d'habitude ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	...les pensées défilaient rapidement dans votre tête ou vous ne pouviez pas ralentir le cours de votre pensée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	...vous étiez si facilement distrait(e) par tout ce qui se passait autour de vous, au point d'avoir de la peine à vous concentrer ou à rester sur une idée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	...vous aviez beaucoup plus d'énergie que d'habitude ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

...vous étiez beaucoup plus actif(ve) ou faisiez bien plus de choses que d'habitude ?

...vous étiez beaucoup plus sociable ou ouvert(e) que d'habitude, par exemple, vous téléphoniez à des amis au milieu de la nuit ?

...vous étiez beaucoup plus intéressé(e) par la sexualité que d'habitude ?

...vous faisiez des choses inhabituelles pour vous ou que d'autres personnes auraient pu considérer comme excessives, stupides ou risquées ?

...les dépenses que vous avez faites ont causé des problèmes à vous ou à votre famille ?

- 2 Si vous avez coché « oui » à plus d'une question ci-dessus, plusieurs d'entre elles sont-elles survenues au cours de la même période. Merci de n'entourer qu'une seule réponse.

OUI NON

- 3 À quel point ceci vous a-t-il causé des problèmes – comme être dans l'incapacité de travailler ; avoir des problèmes familiaux, financiers ou légaux ; vous impliquer dans des disputes ou des bagarres ? Merci de n'entourer qu'une seule réponse.

Aucun problème - Problème mineur - Problème modéré - Problème sévère

Interprétation:

Le questionnaire est positif :

- Si 7 symptômes positifs ou plus sont cochés.
- Et sont survenus au cours de la même période.
- Et ont causé des problèmes modérés ou sévères.

Annexe 2 : le questionnaire DETA (93)

Le questionnaire DETA (CAGE) répond à 4 questions :

- Avez-vous déjà ressenti le besoin de **D**iminuer votre consommation d'alcool ?
- Votre **E**ntourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation ?
- Avez-vous eu l'impression que vous buviez **T**rop ?
- Avez-vous besoin d'**A**lcool le matin pour vous tenir en forme ?

Évaluation:

Une réponse positive = 1 point

Un score inférieur ou égal à 2 indique une alcoolodépendance

Annexe 3 : Association de patients et adresses utiles

- ✓ Fédération nationale des associations d'usagers en psychiatrie (Fnapsy)

33, rue Daviel – 75013 PARIS

Tél. : 01 43 64 85 42, Fax : 01 42 82 14 17

<http://www.fnapsy.org>, contact@fnapsy.org

- ✓ Union nationale des amis et familles de malades psychiques (Unafam)

12, villa Compoint – 75017 PARIS

Tél. : 01 53 06 30 43 – Fax : 33 (0)1 42 63 44 00

<http://www.unafam.org>, infos@unafam.org

- ✓ Association ARGOS 2001

1-3 rue de la Durance – 75012 Paris

Tél. : 01 69 24 22 90

E-mail : argos.2001@free.fr

[http //www.argos2001.fr/](http://www.argos2001.fr/)

- ✓ Association France Dépression

4, rue Vigée-Lebrun – 75015 PARIS

Tél. : 01 40 61 05 66

[http //www. francedepression.free.fr](http://www.francedepression.free.fr)

- ✓ Les Centres Experts sur les troubles bipolaires

Vous trouverez la liste des centres experts dédiés aux troubles bipolaires sur le site :

<http://www.fondation-fondamental.org/>

- ✓ Droits des malades info

Appel anonyme et confidentiel de 8 h à 23 h du lundi au vendredi.

Tél. : 0 810 51 51 51 (prix d'une communication locale quel que soit le lieu d'appel)

✓ Tabac info service

Du lundi au samedi de 9 h à 20 h.

Tél. : 39 89 (0,15 €/m)

www.tabac-info-service.fr

✓ Addictions drogues alcool info service

<http://www.drogues-info-service.fr/>

7 jours sur 7 de 8 heures à 2 heures sur quatre lignes d'appels distinctes :

- Drogues info service

Tél. : 0 800 23 13 13 (appel gratuit depuis un poste fixe)

Depuis un téléphone portable, il est possible d'appeler le 01 70 23 13 13 au prix d'une communication ordinaire.

- Ecoute alcool

Tél. : 0 811 91 30 30 (coût d'une communication locale depuis un poste fixe)

- Ecoute cannabis

Tél. : 0 811 91 20 20 (coût d'une communication locale depuis un poste fixe)

- Joueurs écoute info service

Tél. : 09 74 75 13 13 (coût d'une communication locale depuis un poste fixe ou inclus dans les forfaits box ou mobile).

Annexe 4 : Phase de la psychoéducation (153)

Phase 1 : Prendre conscience de la maladie

Séance 1 : présentation et règle du groupe

Séance 2 : qu'est-ce que le trouble bipolaire ?

Séance 3 : facteurs étiologiques et déclenchants

Séance 4 : la manie et l'hypomanie

Séance 5 : la dépression et les épisodes mixtes

Séance 6 : évolution et pronostic

Phase 2 : Adhésion au traitement pharmacologique

Séance 7 : les thymorégulateurs

Séance 8 : les antimaniaques

Séance 9 : les antidépresseurs

Séance 10 : les taux plasmatiques des thymorégulateurs

Séance 11 : grossesse et conseils

Séance 12 : les thérapies alternatives ou la psychopharmacologie

Séance 13 : les risques de l'arrêt du traitement

Phase 3 : Les abus de substances

Séance 14 : les substances psychoactives

Phase 4 : La détection précoce des épisodes dysthymiques

Séance 15 : détection précoce des épisodes maniques ou hypomaniaques

Séance 16 : détection précoce des épisodes dépressifs ou mixtes

Séance 17 : quelle attitude adopter à l'aube d'un nouvel épisode ?

Phase 5 : Rythmes de vie et gestion du stress

Séance 18 : importance de la régularité des habitudes de vie

Séance 19 : les techniques pour contrôler le stress

Séance 20 : la résolution de problèmes

BIBLIOGRAPHIE

1. Jeunieux L. (Psychiatre Hopital Van Gogh, Belgique). Le trouble bipolaire: le connaître pour mieux le reconnaître. 2008.
2. Mathers C, Fat DM, Boerma JT, World Health Organization, editors. The global burden of disease: 2004 update. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008. 146 p.
3. Arétée de Cappadoce. Des signes et des causes des maladies chroniques, Livre premier. De la mélancholie, chapitre V. 1er siècle avant J-C. Trad. M.L. Renaud 1834.
4. Kraepelin E. La folie maniaque dépressive. *Traté de psychiatrie* (T3, 3è éd, Leipzig). *Rev Sci Psychol*, 3. 1913. 221-389 (et 1913; 4: 337-60).
5. Goodwin GM. Les troubles bipolaires. Bourgeois ML, Gay C, Henry C, Masson M, editors. Paris, France: Médecine Sciences Publications : Lavoisier, DL 2014; 2014. xxxiv+620 p.
6. Organisation mondiale de la santé. Rapport sur la santé dans le monde 2001. Genève; 2001.
7. Haute Autorité de Santé. Note de cadrage Troubles bipolaires : repérage et diagnostic en premier recours Fiche mémo. 2014.
8. Sportiche S, Nieto I, Lépine JP. Dossier troubles bipolaires. Les données épidémiologiques et médicoéconomiques. *Concours Méd* 2011. :133(7):520–2.
9. Carlborg A, Ferntoft L, Thuresson M, Bodegard J. Population study of disease burden, management, and treatment of bipolar disorder in Sweden: a retrospective observational registry study. *Bipolar Disord*. 2015 Feb;17(1):76–85.
10. Stahl SM, Muntner N. *Psychopharmacologie essentielle: bases neuroscientifiques et applications pratiques*. Paris, France: Médecine sciences publications, impr. 2010; 2010. xiv+1116 p.
11. Bexton B. Le trouble bipolaire. 514 Revivre (738-4873) Revivre.org.
12. Guelfi J-D. *DSM-4-TR*. Elsevier Masson; 2004.
13. American psychiatric association, editor. *DSM-5: diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington (D. C.), Etats-Unis, Royaume-Uni; 2013. xlv+947 p.
14. *Classification Internationale des Maladies. Dixième révision. Classification internationale des maladies. Dixième révision (CIM-10/ICD-10): critères diagnostiques pour la recherche*. Paris, France: Masson; 1994. xvi+226 p.
15. Pull CB. DSM-5 et CIM-11. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 2014 Oct;172(8):677–80.

16. Baca-Garcia E, Perez-Rodriguez MM, Basurte-Villamor I, López-Castromán J, Fernandez del Moral AL, Jimenez-Arriero MA, et al. Diagnostic stability and evolution of bipolar disorder in clinical practice: a prospective cohort study. *Acta Psychiatr Scand*. 2007 Jun;115(6):473–80.
17. Troubles bipolaires : diagnostiqués plus tôt mais toujours associés à une mortalité élevée. Medscape. <http://www.medscape.com/viewarticle/3601534>. Consulté le 03.08.15
18. Bethouart F. Intérêts des outils de dépistage pour la prise en charge de la dépression bipolaire en médecine générale: implications thérapeutiques [Thèse d'exercice]. [Lille, France]: Université du droit et de la santé; 2009.
19. Weber Rouget B, Gervasoni N, Dubuis V, Gex-Fabry M, Bondolfi G, Aubry J-M. Screening for bipolar disorders using a French version of the Mood Disorder Questionnaire (MDQ). *J Affect Disord*. 2005 Sep;88(1):103–8.
20. Nassir Ghaemi S, Miller CJ, Berv DA, Klugman J, Rosenquist KJ, Pies RW. Sensitivity and specificity of a new bipolar spectrum diagnostic scale. *J Affect Disord*. 2005 Feb;84(2-3):273–7.
21. Calop J, Limat S, Fernandez C, Aulagner G, Association nationale des enseignants de pharmacie clinique, editors. *Pharmacie clinique et thérapeutique*. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier, Masson, DL 2012; 2012. xxxix+1296 p.
22. Martin O. Lithium et troubles bipolaires: histoire et actualité [Thèse d'exercice]. [Lille, France]: Université du droit et de la santé; 2006.
23. Stahl SM, Grady MM, Muntner N. *Psychopharmacologie essentielle: le guide du prescripteur*. Lemoine P, editor. Paris, France: Flammarion médecine-sciences; 2007. xvii+501 p.
24. Baumann F, Gérard A, editors. *Vidal de la santé psy*. Issy-les-Moulineaux, France: Vidal; 2004. 556 p.
25. Bianchi V, El Anbassi S. *Médicaments*. Bruxelles, Belgique: De Boeck; 2012. 195 p.
26. Petit P. *Précis de psychopharmacologie médicale*. Montpellier, France: Sauramps médical; 2011. 205 p.
27. Aubry J-M, Ferrero F, Schaad N, Sartorius N. *Pharmacothérapie des troubles bipolaires*. Chêne-Bourg/Genève, Suisse: Médecine & Hygiène; 2004. 241 p.
28. Association française des enseignants de chimie thérapeutique. *Traité de chimie thérapeutique*. Cachan, France: Éd. Médicales Internationales; 2011. xl+903 p.
29. Jourdain P. Double cible pour les thymorégulateurs. *Prof Pharm*. 2015 Jan;(102):20–2.
30. Talbert M, Willoquet G, Gervais R, Calop J. *Guide pharmaco clinique: GPC 2015*. Rueil-Malmaison, France: le Moniteur des pharmacies, impr. 2015; 2015. xvii+1729 p.

31. Dorosz P, Vital Durand D, Le Jeune C. Guide pratique des médicaments 2015. Paris, France: Maloine; 2015.
32. Vidal 2015: le dictionnaire. Issy-les-Moulineaux, France: Vidal, DL 2015; 2015.
33. European medicines agency. Pharmacovigilance risk assessment committee (PRAC). Minutes of the meeting on 6-9 January 2015. Lithium. 12 février 2015: 19-20.
34. Troubles bipolaires : la difficile substitution du lithium. Medscape. <http://www.medscape.com/viewarticle/3587829>. Consulté le 03.08.15
35. Franck N, Fromager F, Thibaut F, Thomas P. Prescrire les antipsychotiques: propriétés et modalités d'utilisation. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier Masson, DL 2015; 2015. x+207 p.
36. European medicines agency. Pharmacovigilance risk assessment committee (PRAC). Minutes of the meeting on 6-9 January 2015. Valproate. 12 février 2015: 24-25.
37. Robillard M, Conn DK. Lamotrigine use in geriatric patients with bipolar depression. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2002 Oct;47(8):767–70.
38. Garnier M, Delamare V, Delamare J, Delamare F, Gélis-Malville É, Delamare L, et al. Dictionnaire illustré des termes de médecine. Delamare J, editor. Paris, France: Maloine, 2009; 2009. xxxiv+1054 p.
39. European medicines agency. Pharmacovigilance risk assessment committee (PRAC). Minutes of the meeting on 3-6 November 2014. Aripiprazole - Abilify. 4 décembre 2014: 17-18.
40. European medicines agency. Pharmacovigilance risk assessment committee (PRAC). Minutes of the meeting on 6-9 January 2015. Olanzapine. 12 février 2015: 12.
41. La revue prescrire. Quétiapine et atteintes du muscle cardiaque. Mai 2013, tome 33, n°335.
42. ANSM. Risque de syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SHIP) associé à un traitement par rispéridone ou palipéridone chez les patients devant subir une chirurgie de la cataracte. 2013.
43. Samalin L, Tixeront C, Llorca P-M. Asénapine dans le trouble bipolaire : efficacité, tolérance et utilisation en pratique clinique. *L'Encéphale*. 2012 Jun;38(3):257–65.
44. Frånberg O, Marcus MM, Ivanov V, Schilström B, Shahid M, Svensson TH. Asenapine elevates cortical dopamine, noradrenaline and serotonin release. Evidence for activation of cortical and subcortical dopamine systems by different mechanisms. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009 Jun;204(2):251–64.
45. Galan G. Sycrest un antipsychotique supplémentaire dans le trouble bipolaire. *Monit Pharm*. 2012 Mar 10;(2923/2924):20–1.

46. Thomas P, editor. Les antipsychotiques. Paris, France: Médecine Sciences Publications : Lavoisier, DL 2013; 2013. xiii+249 p.
47. Schulz P, Bertrand D. Traitements biologiques en psychiatrie. Bruxelles, Belgique: De Boeck, DL 2013; 2013. xv+795 p.
48. Chadwick P, Kaur H, Swelam M, Ross S, Ellett L. Experience of mindfulness in people with bipolar disorder: a qualitative study. *Psychother Res J Soc Psychother Res*. 2011 May;21(3):277–85.
49. Picardi A, Gaetano P. Psychotherapy of Mood Disorders. *Clin Pract Epidemiol Ment Health CP EMH*. 2014 Nov 26;10:140–58.
50. Guidi J, Fava GA, Fava M, Papakostas GI. Efficacy of the sequential integration of psychotherapy and pharmacotherapy in major depressive disorder: a preliminary meta-analysis. *Psychol Med*. 2011 Feb;41(2):321–31.
51. Scott J, Colom F, Vieta E. A meta-analysis of relapse rates with adjunctive psychological therapies compared to usual psychiatric treatment for bipolar disorders. *Int J Neuropsychopharmacol Off Sci J Coll Int Neuropsychopharmacol CINP*. 2007 Feb;10(1):123–9.
52. Centre de toxicomanie et de santé mentale CAMH. Traitements psychosociaux. http://www.camh.ca/fr/hospital/health_information/a_z_mental_health_and_addiction_information/bipolar_disorders/borderline_personality_disorder_information_guide_for_families/Pages/bipolar_infoguide_treatments.aspx. Consulté le 13.02.15
53. Henry C, Gay C. État de la recherche dans les troubles bipolaires. *Encycl Orphanet*. 2004;1–6.
54. Morris CD, Miklowitz DJ, Waxmonsky JA. Family-focused treatment for bipolar disorder in adults and youth. *J Clin Psychol*. 2007 May;63(5):433–45.
55. Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Apr;60(4):402–7.
56. Verdoux H, editor. Les thymorégulateurs. Paris, France: Médecine Sciences Publications : Lavoisier, DL 2013; 2013. xvi+278 p.
57. Centre de toxicomanie et de santé mentale CAMH. Nouveaux traitements contre le trouble bipolaire, y compris les médecines « parallèles ». http://www.camh.ca/fr/hospital/health_information/a_z_mental_health_and_addiction_information/bipolar_disorders/borderline_personality_disorder_information_guide_for_families/Pages/bipolar_infoguide_treatments.aspx. Consulté le 13.02.15
58. Mukherjee S, Sackeim HA, Schnur DB. Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review of 50 years' experience. *Am J Psychiatry*. 1994 Feb;151(2):169–76.
59. Scott AIF. The ECT Handbook. The third report of Royal of Psychiatrists' special committee on ECT. London, The Royal College of Psychiatrist. 2005.

60. Wolfspurger M, Greil W, Rössler W, Grohmann R. Pharmacological treatment of acute mania in psychiatric in-patients between 1994 and 2004. *J Affect Disord.* 2007 Apr;99(1-3):9–17.
61. McIntyre RS, Yoon J. Efficacy of antimanic treatments in mixed states. *Bipolar Disord.* 2012 May;14 Suppl 2:22–36.
62. Yildiz A, Vieta E, Leucht S, Baldessarini RJ. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 2011 Jan;36(2):375–89.
63. Tarr GP, Glue P, Herbison P. Comparative efficacy and acceptability of mood stabilizer and second generation antipsychotic monotherapy for acute mania--a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2011 Nov;134(1-3):14–9.
64. Ketter TA. Monotherapy versus combined treatment with second-generation antipsychotics in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2008;69 Suppl 5:9–15.
65. Henry C, Gay C. Maladie maniaco-dépressive ou troubles bipolaires. *Encycl Orphanet Janvier 2004 1-7 Dispo.* 2004;
66. Llorca P-M, Courtet P, Martin P, Abbar M, Gay C, Meynard J-A, et al. Screening and management of bipolar disorders: results. *L'Encéphale.* 2010 Mar;36 Suppl 4:S86–102.
67. Krolkowski J, Gros C. Place de la quétiapine dans la prise en charge des troubles bipolaires [Thèse d'exercice]. [Lille, France]: Université du droit et de la santé; 2013.
68. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol.* 2006 Dec;26(6):600–9.
69. Jensen NH, Rodriguiz RM, Caron MG, Wetsel WC, Rothman RB, Roth BL. N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT1A agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 2008 Sep;33(10):2303–12.
70. Llorca P-M. Second generation antipsychotics in bipolar depression: a new therapeutic option? *L'Encéphale.* 2011 Dec;37 Suppl 3:S209–13.
71. Maj M. Diagnosis and treatment of rapidly cycling bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2001;251 Suppl 2:II62–5.
72. Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Leverich GS, Post RM. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 1997 Nov;58(11):470–8.
73. Bowden CL, Lecrubier Y, Bauer M, Goodwin G, Greil W, Sachs G, et al. Maintenance therapies for classic and other forms of bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2000 Sep;59 Suppl 1:S57–67.

74. Altshuler LL, Post RM, Helleman G, Leverich GS, Nolen WA, Frye MA, et al. Impact of antidepressant continuation after acute positive or partial treatment response for bipolar depression: a blinded, randomized study. *J Clin Psychiatry*. 2009 Apr;70(4):450–7.
75. Ghaemi SN. On defining “mood stabilizer.” *Bipolar Disord*. 2001 Jun;3(3):154–8.
76. Bauer MS, Mitchner L. What is a “mood stabilizer”? An evidence-based response. *Am J Psychiatry*. 2004 Jan;161(1):3–18.
77. Goodwin FK, Whitham EA, Ghaemi SN. Maintenance treatment study designs in bipolar disorder: do they demonstrate that atypical neuroleptics (antipsychotics) are mood stabilizers? *CNS Drugs*. 2011 Oct 1;25(10):819–27.
78. Post RM. Acquired lithium resistance revisited: discontinuation-induced refractoriness versus tolerance. *J Affect Disord*. 2012 Sep;140(1):6–13.
79. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphas L, Macek TA, Panagides J. A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. *Bipolar Disord*. 2009 Nov;11(7):673–86.
80. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphas L, Macek TA, Panagides J. Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Affect Disord*. 2010 Apr;122(1-2):27–38.
81. Szegedi A, Calabrese JR, Stet L, Mackle M, Zhao J, Panagides J, et al. Asenapine as adjunctive treatment for acute mania associated with bipolar disorder: results of a 12-week core study and 40-week extension. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Feb;32(1):46–55.
82. Suppes T, Hirschfeld RM, Vieta E, Raines S, Paulsson B. Quetiapine for the treatment of bipolar II depression: analysis of data from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. 2008;9(3):198–211.
83. Vieta E, Calabrese JR, Goikolea JM, Raines S, Macfadden W, BOLDER Study Group. Quetiapine monotherapy in the treatment of patients with bipolar I or II depression and a rapid-cycling disease course: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord*. 2007 Jun;9(4):413–25.
84. Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Apr;64(4):442–55.
85. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ, Taylor D. Acute bipolar mania: a systematic review and meta-analysis of co-therapy vs. monotherapy. *Acta Psychiatr Scand*. 2007 Jan;115(1):12–20.
86. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2000 Sep 15;48(6):445–57.
87. Bocchetta A, Ardaù R, Burrai C, Chillotti C, Quesada G, Del Zompo M. Suicidal behavior on and off lithium prophylaxis in a group of patients with prior suicide attempts. *J Clin Psychopharmacol*. 1998 Oct;18(5):384–9.

88. NICE. Bipolar disorder: the assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care | Guidance and guidelines. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG185>. Consulté le 19.08.15
89. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller H-J, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. 2013 Apr;14(3):154–219.
90. Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord*. 2009 Aug;11(5):453–73.
91. Fountoulakis KN. Refractoriness in bipolar disorder: definitions and evidence-based treatment. *CNS Neurosci Ther*. 2012 Mar;18(3):227–37.
92. Ketter TA, editor. *Handbook of diagnosis and treatment of bipolar disorders*. Washington (DC), Etats-Unis d'Amérique: American Psychiatric Pub.; 2010. xiv+754 p.
93. Rueff B, Crnac J, Darne B. Dépistage de maladies “alcooliques” par l’autoquestionnaire systématique DETA. *Presse méd* 1989; 18 (33): 1654-6.
94. Haute Autorité de Santé. *Troubles bipolaires: guide médecin - affection longue durée*. 2009.
95. Leight KL, Fitelson EM, Weston CA, Wisner KL. Childbirth and mental disorders. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl*. 2010;22(5):453–71.
96. CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes). <http://www.lecrat.org/>.
97. Malhi GS, Adams D, Cahill CM, Dodd S, Berk M. The management of individuals with bipolar disorder: a review of the evidence and its integration into clinical practice. *Drugs*. 2009 Oct 22;69(15):2063–101.
98. Malhi GS, Tanious M, Das P, Berk M. The science and practice of lithium therapy. *Aust N Z J Psychiatry*. 2012 Mar;46(3):192–211.
99. Newport DJ, Viguera AC, Beach AJ, Ritchie JC, Cohen LS, Stowe ZN. Lithium placental passage and obstetrical outcome: implications for clinical management during late pregnancy. *Am J Psychiatry*. 2005 Nov;162(11):2162–70.
100. Mawer G, Briggs M, Baker GA, Bromley R, Coyle H, Eatock J, et al. Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study. *Seizure*. 2010 Mar;19(2):112–9.
101. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Sep;50(9):2130–9.
102. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder:

- update 2013: CANMAT guidelines for bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2013 Feb;15(1):1–44.
103. Nadebaum C, Anderson V, Vajda F, Reutens D, Wood A. Neurobehavioral consequences of prenatal antiepileptic drug exposure. *Dev Neuropsychol.* 2012;37(1):1–29.
 104. Galbally M, Snellen M, Walker S, Permezel M. Management of antipsychotic and mood stabilizer medication in pregnancy: recommendations for antenatal care. *Aust N Z J Psychiatry.* 2010 Feb;44(2):99–108.
 105. Vajda FJE, Graham J, Roten A, Lander CM, O'Brien TJ, Eadie M. Teratogenicity of the newer antiepileptic drugs--the Australian experience. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* 2012 Jan;19(1):57–9.
 106. Jentink J, Dolk H, Loane MA, Morris JK, Wellesley D, Garne E, et al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ.* 2010;341:c6581.
 107. Even C, Dorocant ES, Thuile J, Kalck-stern M, Guelfi JD. Pregnancy, breast feeding and mood stabilisers: review and recommendations for practice. *L'Encéphale.* 2006 Apr;32(2 Pt 1):224–30.
 108. Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophr Bull.* 2010 May;36(3):518–44.
 109. Sutter-Dallay A-L, Lacaze I, Chazaud C, Rasclé N, Dallay D, Rebola M, et al. Psychotropes, grossesse et adaptation néonatale du nouveau-né. Étude exploratoire (Unité Mère-Enfant, Bordeaux: 2001–2007). In: *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique.* Elsevier; 2010. p. 628–31. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003448710002477>. Consulté le 25.08.15
 110. Gentile S. Clinical utilization of atypical antipsychotics in pregnancy and lactation. *Ann Pharmacother.* 2004 Aug;38(7-8):1265–71.
 111. Robitaille C, Fleury M. Antidépresseurs et grossesse. <http://lemedecinquebec.org/Media/108186/065-068info-comprim%C3%A90810.pdf>. Consulté le 25.08.15
 112. Gentile S. Bipolar disorder in pregnancy: to treat or not to treat? *BMJ.* 2012 Nov 9;345(nov09 1):e7367–e7367.
 113. Munk-Olsen T, Laursen TM, Mendelson T, Pedersen CB, Mors O, Mortensen PB. Risks and predictors of readmission for a mental disorder during the postpartum period. *Arch Gen Psychiatry.* 2009 Feb;66(2):189–95.
 114. Gentile S. More than half the women with a history of psychosis have a psychiatric episode in the first year after childbirth. *Evid Based Ment Health.* 2005 May;8(2):33.
 115. Heron J, McGuinness M, Blackmore ER, Craddock N, Jones I. Early postpartum symptoms in puerperal psychosis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2008 Feb;115(3):348–53.

116. Viguera AC, Tondo L, Koukopoulos AE, Reginaldi D, Lepri B, Baldessarini RJ. Episodes of mood disorders in 2,252 pregnancies and postpartum periods. *Am J Psychiatry*. 2011 Nov;168(11):1179–85.
117. Newport DJ, Calamaras MR, DeVane CL, Donovan J, Beach AJ, Winn S, et al. Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes. *Am J Psychiatry*. 2007 Aug;164(8):1214–20.
118. Hale TW. Medication and mother's milk. 13th ed. Amarillo, Hale publishing, 2008.
119. ARS, OMEDIT région Centre. Prescription médicamenteuse chez la personne âgée. 2014.
120. Caulin C, Vidal SA, editors. Vidal Recos: recommandations en pratique, 2015. Issy-les-Moulineaux, France: Vidal, impr. 2014; 2014. 2559 p.
121. Al Jurdi RK, Marangell LB, Petersen NJ, Martinez M, Gyulai L, Sajatovic M. Prescription patterns of psychotropic medications in elderly compared with younger participants who achieved a "recovered" status in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2008 Nov;16(11):922–33.
122. Shulman KI. Lithium for older adults with bipolar disorder: Should it still be considered a first-line agent? *Drugs Aging*. 2010 Aug 1;27(8):607–15.
123. Chen ST, Altshuler LL, Melnyk KA, Erhart SM, Miller E, Mintz J. Efficacy of lithium vs. valproate in the treatment of mania in the elderly: a retrospective study. *J Clin Psychiatry*. 1999 Mar;60(3):181–6.
124. Kasarskis EJ, Kuo CS, Berger R, Nelson KR. Carbamazepine-induced cardiac dysfunction. Characterization of two distinct clinical syndromes. *Arch Intern Med*. 1992 Jan;152(1):186–91.
125. Gildengers A, Tatsuoka C, Bialko C, Cassidy KA, Al Jurdi RK, Gyulai L, et al. Correlates of treatment response in depressed older adults with bipolar disorder. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2012 Mar;25(1):37–42.
126. Bai Y-M, Ciu H-J, Guo Z-Z. Risperidone-induced hyperprolactinemia in an elderly woman. *Am J Psychiatry*. 2002 Dec;159(12):2112.
127. Coley KC, Scipio TM, Ruby C, Lenze EJ, Fabian TJ. Aripiprazole prescribing patterns and side effects in elderly psychiatric inpatients. *J Psychiatr Pract*. 2009 Mar;15(2):150–3.
128. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Jul;56(7):1333–41.
129. Hwang YJ, Dixon SN, Reiss JP, Wald R, Parikh CR, Gandhi S, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk for acute kidney injury and other adverse outcomes in older adults: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2014 Aug 19;161(4):242–8.

130. Greenberg L, Fink M. The use of electroconvulsive therapy in geriatric patients. *Clin Geriatr Med.* 1992 May;8(2):349–54.
131. Alexopoulos GS, Shamoian CJ, Lucas J, Weiser N, Berger H. Medical problems of geriatric psychiatric patients and younger controls during electroconvulsive therapy. *J Am Geriatr Soc.* 1984 Sep;32(9):651–4.
132. Samalin L, Charpeaud T, Lorabi O, Llorca P. Patient perspectives on use of long-acting antipsychotics in bipolar disorder: focus on risperidone injection. *Patient Prefer Adherence.* 2010 Sep 7;4:325–34.
133. Cañas F, Möller H-J. Long-acting atypical injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability review. *Expert Opin Drug Saf.* 2010 Sep;9(5):683–97.
134. Romans SE, McPherson HM. The social networks of bipolar affective disorder patients. *J Affect Disord.* 1992 Aug;25(4):221–8.
135. Ellouze F, Ayedi S, Cherif W, Ben Abla T, M'rad MF. Conjointes et trouble bipolaire. *L'Encéphale.* 2011 Feb;37(1):41–7.
136. Bristol-Myers Squibb Compagny et Otsuka Pharmaceutical Europe. Apprendre à vivre avec des troubles bipolaires : Guide à usage des patients et de leurs proches. 2011.
137. Mirabel-Sarron C, Leygnac-Solignac I, Rouillon F. Les troubles bipolaires: de la cyclothymie au syndrome maniaco-dépressif. Paris, France: Dunod, DL 2011; 2011. x+254 p.
138. De Beauchamp I, Lévy-Chavagnat D, Chavagnat J-J. Éducation thérapeutique et schizophrénie : Quels buts ? *Actual Pharm.* 2013 Mar;52(524):8–13.
139. Colom F, Vieta E, Reinares M, Martínez-Arán A, Torrent C, Goikolea JM, et al. Psychoeducation efficacy in bipolar disorders: beyond compliance enhancement. *J Clin Psychiatry.* 2003 Sep;64(9):1101–5.
140. Colom F, Vieta E, Sánchez-Moreno J, Goikolea JM, Popova E, Bonnin CM, et al. Psychoeducation for bipolar II disorder: an exploratory, 5-year outcome subanalysis. *J Affect Disord.* 2009 Jan;112(1-3):30–5.
141. Cungi CA, Cottraux J, Toulet H. L'alliance thérapeutique. Paris, France: Retz, impr. 2006; 2006. 286 p.
142. NICE. Using pharmacological treatments for bipolar disorder. 2015.
143. ANSM. Suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques. 2010.
144. Nyberg S, Dencker S-J, Malm U, Dahl M-L, Svenson J-O, Halldin C, et al. D(2)- and 5-HT(2) receptor occupancy in high-dose neuroleptic-treated patients. *Int J Neuropsychopharmacol Off Sci J Coll Int Neuropsychopharmacol CINP.* 1998 Dec;1(2):95–101.

145. Kapur S, Zipursky RB, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999 Feb;156(2):286–93.
146. Rouillon F. Epidémiologie du trouble bipolaire : Données actuelles. *Encéphale*. 1997;23:7–11.
147. McElroy SL, Kotwal R, Keck PE, Akiskal HS. Comorbidity of bipolar and eating disorders: distinct or related disorders with shared dysregulations? *J Affect Disord*. 2005 Jun;86(2-3):107–27.
148. Geller B, Cooper TB, Sun K, Zimmerman B, Frazier J, Williams M, et al. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998 Feb;37(2):171–8.
149. Fédération Française de Psychiatrie et l'Office Français de Prévention du Tabagisme. Arrêt du tabac chez les patients atteints d'affections psychiatriques. Recommandations janvier 2009.
150. Barofsky I. Compliance, adherence and the therapeutic alliance: steps in the development of self-care. *Soc Sci Med*. 1978 Sep;12(5A):369–76.
151. Sabaté E, World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. 2003.
152. Commission de Santé de la Fondation Concorde sous la direction de Denis Fompeyrine. L'observation des traitements: un défi aux politiques de santé. Livre blanc de la Fondation Concorde. 2014 Mar.
153. Colom F, Vieta E, Azorin J-M. Manuel de psychoéducation pour les troubles bipolaires. Marseille, France: Solal, DL 2006; 2006. 192 p.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2015/2016

Nom : VALTON

Prénom : Anne-Charlotte

Titre de la thèse : Comprendre les troubles bipolaires

**Mots-clés : Troubles bipolaires – Traitements pharmacologiques –
Sémiologie – Rôle du pharmacien**

Résumé :

L'humeur est une notion affective qui intervient à plusieurs niveaux dans notre vie. Elle donne une dimension agréable ou désagréable des événements, elle influe sur notre manière de ressentir, de penser et d'agir ainsi que sur le niveau d'énergie de notre organisme. L'humeur normale peut être représentée comme une sinusoïde, avec des hauts et des bas d'une intensité et d'une durée limitées. Dès lors que les fluctuations dépassent ces niveaux limites et entraînent des altérations ou une souffrance, on parle de troubles de l'humeur.

La notion de troubles bipolaires est assez fréquemment rencontrée dans la population générale avec environ 1% de personnes touchées. L'OMS compte cette pathologie parmi les dix plus coûteuses et invalidantes.

La pathologie génère une vulnérabilité chronique de l'être et l'expose à de nombreux problèmes personnels, sociaux, professionnels et familiaux.

L'avancée des thérapeutiques tant pharmacologiquement que psychologiquement permet une prise en charge plus appropriée de la pathologie.

Membres du jury :

Président : Monsieur Bernard GRESSIER
Professeur de pharmacologie à la faculté de pharmacie de Lille
Praticien hospitalier au C.H. d'Armentières

Assesseur : Monsieur Thierry DINE
Professeur de pharmacie clinique à la faculté de pharmacie de Lille
Praticien hospitalier au C.H. d'Haubourdin

Membre extérieur : Monsieur Rémy LECLERCQ
Docteur en Pharmacie à Calais

