

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenu publiquement le 24 octobre 2019 à 18h15

Par Monsieur Wojcik Yann

Troubles bipolaires et addictologie

Membres du jury :

Président : Monsieur Thierry DINE
Professeur de pharmacie clinique (PU-PH) - Faculté de
pharmacie- Université de Lille - Praticien hospitalier au CH de
Loos-Haubourdin

Assesseur : Monsieur Bernard GRESSIER
Professeur de pharmacologie (PU-PH) - Faculté de pharmacie-
Université de Lille - Praticien hospitalier au CH d'Armentières

Membres : Mme Marion ROBERT
Extérieurs Docteur en pharmacie hospitalière au CH Douai

Mme Brigitte DUPONT
Docteur en pharmacie hospitalière à la Polyclinique d'Hénin
Beaumont

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
 ☐ 3.20.96.40.40 - ☐ 03.20.96.43.64 <http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA
Faculté de Pharmacie	
Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique

M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres 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 Maîtres de Conférences

Civ.NOM	Prénom	Laboratoire	
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
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.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules

M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
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	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules

M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

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

Professeurs Associés - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences associés - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie



Faculté de Pharmacie 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,

Merci pour m'avoir fait l'honneur d'être présent dans mon jury ainsi que l'intérêt, le temps, l'implication dans ma thèse et sa réalisation.

A Monsieur le Professeur Thierry DINE,

Merci pour sa formation délivrée tout le long de mon cursus.

A Mme Brigitte Dupont, docteur en pharmacie hospitalière et son équipe,

Merci pour leur implication dans ma formation de préparateur et pour m'avoir motivé afin de reprendre mes études de pharmacien.

A Mr Alain Boyer, docteur en pharmacie et son équipe,

Merci de m'avoir accueilli durant mes stages, afin de découvrir et d'apprendre le métier de pharmacien. Merci tout particulièrement à Mr Boyer de m'avoir transmis sa passion pour la mycologie.

Mes parents,

Merci pour avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui, d'avoir cru en moi et de m'avoir soutenu durant ces années.

Ma famille,

Merci pour le soutien et tous les bons moments passés ensemble.

A Quentin, Eloise et Emeline,

Merci à vous mes trois compères de la fac pour toutes ces belles années, ces blagues nulles, les délires, la complicité et de m'avoir supporté dans toutes les situations.

Mes amis,

Merci pour ces moments passés ensemble, ces fous rires, ces défis ; que cette amitié résiste au passage du temps.

A Emeline,

Ma binôme, merci pour ces belles années de fac à tes côtés, d'avoir été là quand j'en avais besoin et cet aide pour devenir le pharmacien que je suis aujourd'hui.

A Marion,

Merci pour cette amitié, ces fous rires, une « chef » sympa pendant ces 6 mois de stage hospitalier et bien sûr pour faire partie de mon jury pour le final.

A Anne Charlotte,

Merci pour ton altruisme, tes conseils, ton aide et tes relectures de thèse.

SOMMAIRE

Remerciements	7
Introduction.....	12
PARTIE 1 : TROUBLES BIPOLAIRES ET PHYSIOPATHOLOGIE.....	13
1.1 Généralités.....	14
1.1.1 L'histoire des troubles bipolaires.....	14
1.1.2 L'épidémiologie.....	16
1.1.2.1 La population générale et pharmacodépendance.....	16
1.1.2.2 La population générale et carcérale.....	18
1.1.2.3 La population générale et âgée.....	18
1.1.2.4 Les complications.....	19
1.1.2.5 L'impact économique.....	21
1.1.3 La physiopathologie.....	22
1.2 Les symptômes cliniques.....	24
1.2.1 Episode dépressif majeur.....	24
1.2.2 Episode maniaque et hypomaniaque.....	25
1.2.3 Phases caractères mixtes.....	27
1.3 Classification.....	28
1.3.1 Le type 1.....	28
1.3.2 Le type 2.....	29
1.3.3 Le type 3.....	30
1.3.4 Les troubles cyclothymiques.....	31
1.3.5 Les cycles rapides et caractères saisonniers.....	32
1.4 Diagnostic.....	33
1.4.1 Les facteurs de mauvais diagnostic d'un trouble bipolaire.....	33
1.4.2 Le diagnostic bipolaire.....	34

PARTIE 2 : PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES ET ALCOOLODEPENDANCE	39
2.1 Les objectifs de la prise en charge des troubles bipolaires	40
2.2 Les stratégies de la prise en charge des troubles bipolaires	41
2.2.1 Les stratégies thérapeutiques des épisodes mixtes, hypomaniaques ou maniaques	41
2.2.2 Les stratégies thérapeutiques des épisodes dépressifs d'intensité modérée à sévère	43
2.3 Les différents traitements pharmacologiques	45
2.3.1 Les normothymiques ou les thymorégulateurs	45
2.3.1.1 Les sels de Lithium	46
2.3.1.2 La Carbamazépine	49
2.3.1.3 La Lamotrigine	51
2.3.1.4 Les dérivés de l'acide Valproïque	53
2.3.1.5 L'Oxcarbazépine	56
2.3.2 Les neuroleptiques ou antipsychotiques 1ère génération	59
2.3.3 Les neuroleptiques ou antipsychotiques atypiques (2 ^{ème} génération)	62
2.3.3.1 L'Aripiprazole	63
2.3.3.2 L'Olanzapine et la Quétiapine	66
2.3.3.3 La Risperidone	69
2.3.4 Les Benzodiazépines et apparentés	71
2.3.5 Les anti-dépresseurs	74
2.3.6 Les sismothérapies	77
2.4 Le cas particulier de la prise en charge des addictions notamment : l'alcoolo- dépendance	78
2.4.1 Epidémiologie	78
2.4.1.1 Les addictions en France	78
2.4.1.2 Les troubles bipolaires et les addictions	80
2.4.2 Les rappels sur l'addiction et alcoolo dépendance	81
2.4.2.1 Les définitions	81
2.4.2.2 Les origines de l'alcoolo-dépendance	84
2.4.2.3 Les effets de l'alcool	88
2.4.2.3.1 Les effets directs	88
2.4.2.3.2 Les effets de la chronicité	89

2.4.3 Les objectifs de la prise en charge.....	91
2.4.4 Les stratégies de la prise en charge	91
2.4.4.1 La réduction	92
2.4.4.2 L'abstinence	92
2.4.5 Les différents traitements pharmacologiques.....	93
2.4.5.1 L'Acamprosate	93
2.4.5.2 La Naltrexone.....	95
2.4.5.3 Le Disulfirame	96
2.4.5.4 Le Nalméfène.....	97
2.4.5.5 Le Baclofène	99
2.5 La prise en charge psychologique.....	102
2.5.1 Les troubles bipolaires	102
2.5.1.1 Les psychothérapies	104
2.5.1.2 L'éducation thérapeutique et rôle du pharmacien	106
2.5.1.3 Les prises en charge psychologiques de l'alcool-dépendance	108
2.5.1.4 La prévention	113
CONCLUSION.....	114
ANNEXES	115
BIBLIOGRAPHIE.....	132

Introduction

La pathologie psychiatrique dénommée « trouble bipolaire » est fondée sur l'instabilité de l'humeur dans sa variabilité, sa récurrence et ses conséquences sur l'activité et les comportements des sujets.

L'humeur dite « normale » peut être représentée par une sinusoïde avec des hauts et bas d'intensité et de durée limités. Dès que ces fluctuations dépassent ces limites, entraînant de la souffrance, des changements négatifs, on appelle cela « troubles de l'humeur ».

Ces troubles sont fréquents, chroniques et invalidants pour les sujets qui en sont atteints ; autant par leur impact sur la qualité de vie des patients et de leurs proches que par les handicaps lourds.

La vulnérabilité des patients les expose également aux addictions ; 40 à 60% peuvent en être affectés et notamment par l'alcoolodépendance, qui engendrera des problèmes personnels, sociaux, professionnels et familiaux supplémentaires.

Environ 1 % de la population Française est touchée, chiffres variables selon les études dus aux diagnostics difficiles et souvent tardifs. Pour l'OMS, cette pathologie compte parmi les dix les plus coûteuses et les plus invalidantes.

Cette thèse vise à établir le détail des connaissances et moyens mis en œuvre, dans le cas des troubles bipolaires, mais aussi dans sa comorbidité la plus importante : l'alcoolodépendance.

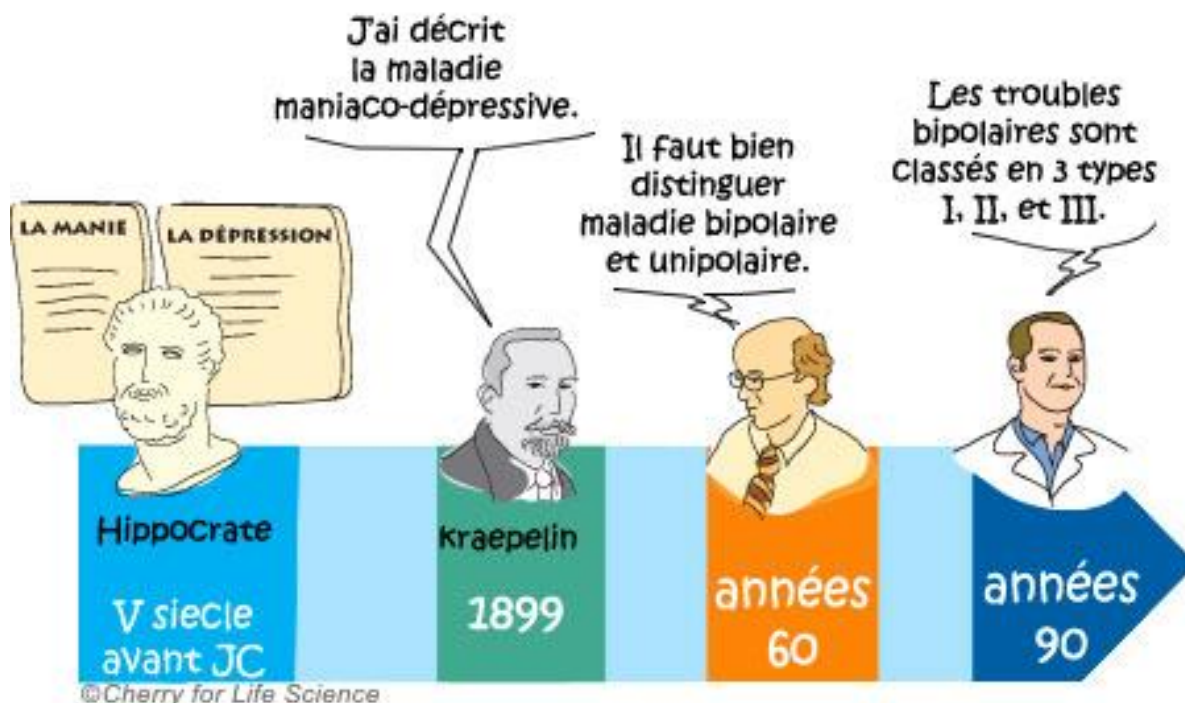
Dans la première partie, nous ferons le point sur la pathologie en elle-même. La deuxième détaillera les thérapies pharmacologiques actuelles dans les troubles bipolaires, l'alcoolodépendance puis leurs prises en charge psychologiques.

**PARTIE 1 : TROUBLES BIPOLAIRES
ET PHYSIOPATHOLOGIE**

1.1 Généralités

1.1.1 L'histoire des troubles bipolaires

(1-5)



Dès le Vème siècle avant JC, à l'époque d'Hippocrate, on retrouve les premières traces de la dépression et la manie. Il fût le premier à en établir une description transmise jusqu'à nous. La transformation de la mélancolie (du grec « melas kholé » ou bile noire) en folie (« mania » en grec).

C'est seulement en 1854 que deux psychiatres français, Falret et Baillarger, indépendamment l'un de l'autre, regroupent ces deux états en une même maladie : « **folie circulaire** » pour le premier, « **folie à double forme** » pour le second.

La conception moderne et actuelle de la maladie « maniaco-dépressive » (ou « folie maniaco-dépressive »), fût décrite pour la première fois en 1899 par un médecin allemand Kraepelin.

Le nom sera véritablement énoncé pour la première fois en 1907 par Deny et Camus.

Dans les années 1960, on établit la distinction entre maladie **bipolaire** et maladie **unipolaire** dans laquelle ne surviennent que des épisodes dépressifs.

Au cours des deux dernières décennies, les travaux de recherche se sont multipliés aboutissant à de nouvelles classifications internationales notamment la « classification internationale des maladies » (CIM ou ICD) et le « diagnostic and statistical manual of mental disorders » (DSM) aux États-Unis, et à de nouvelles dénominations (**troubles bipolaires I, II**). L'une des classifications les plus utilisées est le DSM V.

Définition trouble bipolaire : Alternance de crises d'excitation (manie) et d'épisodes dépressifs pouvant aller jusqu'à la mélancolie.

L'une des raisons du non-diagnostic était l'accomplissement d'œuvres de génie. Il a été démontré, que la plupart des **maniaco-dépressifs**, ne sont pas particulièrement au-dessus du lot. Mais le fait est que les individus doués de créativité sont plus souvent atteints par ce type d'affection que la moyenne ».

*« Cette affirmation du psychiatre Kay R. Jamison ne doit pas cacher une vérité médicale : le **trouble bipolaire** est une maladie sévère, aux conséquences personnelles, familiales et sociales douloureuses et parfois dramatiques.*

*Elle est source de **souffrance**, et non de création, pour le patient et pour son entourage. Si certains artistes sont ou ont été atteints de **maladie bipolaire**, c'est malgré celle-ci et non grâce à celle-ci qu'ils ont pu nous transmettre leur œuvre ».*

Parmi eux on cite parfois :

- **Des musiciens** comme Robert Schumann (1810 – 1856), Hector Berlioz (1803 – 1869), Hugo Wolf (1860 – 1903), Anton Bruckner (1824 – 1896) ou Georg Friedrich Haendel (1685 – 1759)
- **Des peintres** tels Vincent Van Gogh (1853 – 1890) ou Amedeo Clemente Modigliani (1884 – 1920)
- De nombreux **écrivains** comme Gérard de Nerval (1808 – 1855), Honoré de Balzac (1799 – 1850), Virginia Woolf (1882 – 1941), Ernest Hemingway (1899 – 1961), Friedrich Nietzsche (1844 – 1900) ou Charles Baudelaire (1821 – 1867)
- **Des hommes d'état** comme Abraham Lincoln (1809–1865), Theodore Roosevelt (1858 1919) ou Sir Winston Churchill (1874 – 1965).

On ne peut affirmer leur bipolarité avec certitude pour aucun de ces grands hommes, du fait de l'effet puissant de l'absinthe qui était fortement utilisée à cette période, mais leurs histoires sont évocatrices et parlent d'elles-mêmes.

1.1.2 L'épidémiologie

1.1.2.1 La population générale et pharmacodépendance (2-7)

- **Prévalence population générale :**

Le spectre global des troubles bipolaires atteint une prévalence de 2,4 % avec des chiffres de prévalence similaires aux États-Unis, en Europe et en Asie.

En France, la prévalence du trouble bipolaire (TB) est estimée autour de 1 % à 2,5 % dans les études en population générale. Cette prévalence est très certainement largement sous-évaluée.

Prévalence des différents types de troubles bipolaires :

- La prévalence se situe autour de 0,6 %, pour le trouble bipolaire de type I (présence d'au moins un épisode maniaque ou mixte).
- La prévalence est de l'ordre de 0,4 %, selon les critères du DSM-V, pour le trouble bipolaire de type II (présence d'au moins un épisode hypomaniaque associé à au moins un épisode dépressif majeur).
- Les formes subsyndromiques, également appelées trouble bipolaire NOS (« not otherwise specified »), correspondent aux patients présentant ou ayant présenté des symptômes maniaques et dépressifs sans pour autant appartenir au trouble bipolaire de type I ou II définis dans le DSM-V. Ces formes subsyndromiques ont une prévalence de 1,4 %.

Le trouble bipolaire touche, quels que soient leur classe sociale et leur lieu de résidence, aussi bien les hommes que les femmes, Il apparaît chez l'adulte jeune, avec un âge de début entre 17 et 40 ans. De manière plus précise, l'âge de début moyen est de 18 ans pour le trouble bipolaire I, 20 ans pour le trouble bipolaire II et 22 ans pour les formes subsyndromiques. Pour le dépistage, la population considérée comme étant à risque a donc de 15 à 25 ans.

- **Prévalence population addicte (6-8) :**

Plusieurs travaux ont évalué la prévalence de l'abus de substance dans le trouble bipolaire. L'une des études épidémiologiques les plus importantes à ce jour réalisée aux Etats Unis est la National Epidemiology Survey of Alcohol and Related Conditions (NESARC). La NESARC retrouve 58 % de sujets ayant présenté des critères d'abus ou de dépendance à l'alcool au cours de leur vie.

	Trouble bipolaire type 1 fréquence (%)	Trouble bipolaire type 2 fréquence (%)
Troubles liés aux drogues	52.3	36.5
Abus alcool	48.3	33.5
Alcool-dépendance	31.1	17.2
Abus drogues	31.9	17.1
Pharmacodépendance	23.8	8.1

Les patients souffrant d'une addiction comorbide sont plus fréquemment hospitalisés, ont un risque suicidaire augmenté, mais également une compliance à la prise en charge médicamenteuse et psycho-thérapeutique moins bonne que les patients souffrant de troubles bipolaires non comorbides.

La consommation de toxiques constitue le premier facteur prédictif d'une mauvaise compliance au traitement dans le trouble bipolaire.

Ainsi, l'impact de la consommation d'alcool sur le trouble est complexe, et diffère probablement en fonction du sous-groupe clinique de trouble thymique, c'est-à-dire selon son caractère primaire ou secondaire à l'addiction.

Une enquête ECA (Epidemiological Catchment Area) (NMH 2000) sur 20291 personnes enquêtées nous montre :

- Prévalence sur une vie entière des troubles liés au mésusage des substances (abus et/ou dépendance) :
 - 56.1% chez les patients bipolaires.
 - 16.7% dans la population générale.
- La prévalence sur une vie entière des troubles liés à l'abus ou à la dépendance à l'alcool serait de :
 - 43.6% chez les patients bipolaires (46.2% pour le type I et 39.2% pour le type II).
 - 13.5% dans la population générale.
- La prévalence sur une vie entière de l'alcool-dépendance chez les bipolaires de type I serait de l'ordre de 40%.

1.1.2.2 La population générale et carcérale (2,10–15)

- **Prévalence population générale :**

On retrouve d'après plusieurs auteurs, en population générale que 30% des patients souffrant de trouble bipolaire présenteraient des antécédents judiciaires, d'autres que la probabilité d'avoir eu affaire à la justice était 1,65 fois plus grande chez les sujets ayant des troubles thymiques, par rapport à la population générale.

- **Prévalence milieu carcéral :**

Quanbeck et al. retrouvent, aux États-Unis, 6 fois plus de sujets bipolaires en prison que dans la communauté.

La prévalence de patients bipolaires, dans les prisons françaises est de 2 à 5,5 % contre 1 % dans la population générale.

Le ministère de la Justice et de la Direction Générale de la Santé constate, dans une autre grande enquête épidémiologique une prévalence élevée de troubles psychiatriques parmi les détenus, et notamment de troubles de l'humeur : 24 % de trouble dépressif majeur, 4,8 % de dysthymie, 3,1 % sur le trouble bipolaire et 3,6 % pour l'épisode maniaque ou hypomaniaque.

- **Prévalence dans les SMPR :**

Une étude réalisée sur l'ensemble des sujets entrants ou suivis dans les établissements pénitentiaires comprenant un SMPR (service médico-psychologique régional) retrouve une prévalence de 6,8 % de troubles bipolaires parmi les personnes prises en charge.

1.1.2.3 La population générale et âgée (16-21)

Une étude en Languedoc-Roussillon chez des personnes non institutionnalisées nous montre que la prévalence des troubles bipolaires diminue avec l'âge. En effet, le taux de prévalence dans la population générale de plus de 65 ans, va de 0.1 à 0.5% sur 1 an et sur la vie entière de 0.5 à 1%.

Le déclin avec l'âge est similaire à celui de la dépression et de la schizophrénie. Selon une étude française réalisée à Montpellier, le taux de prévalence de trouble bipolaire dans une population générale de personnes âgées serait de 0.4%.

Cependant le trouble bipolaire apparaît à peu près dans les mêmes proportions, dans les services de santé mentale, chez les sujets âgés et les sujets plus jeunes.

Ainsi, 17-20% des diagnostics aux urgences seraient des troubles bipolaires du sujet de plus de 60 ans, une estimation serait que 8-10% des patients hospitalisés en psychiatrie de plus de 55-60 ans sont diagnostiqués avec un trouble bipolaire et 4-8% en unité de gériatrie. La prévalence moyenne de la manie tardive parmi les patients bipolaires hospitalisés en psychiatrie est de 44.2%.

En psychiatrie ambulatoire, 6.1% des patients âgés en ambulatoire ont des troubles bipolaires. La prévalence de la manie après 60 ans, parmi les patients bipolaires âgés en ambulatoire varie de 8% à 9.1%. Même si la prévalence baisse avec l'avancée en âge, le nombre absolu de personnes âgées avec troubles bipolaires va certainement augmenter.

Ainsi, selon une étude Australienne, le nombre d'adultes de plus de 65 ans avec un trouble bipolaire est passé de 2% en 1980 à 10% en 1998.

1.1.2.4 Les complications

(9–15)

Les troubles bipolaires ont été classés parmi les dix pathologies les plus invalidantes selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et restent associés à un taux important de suicide (11-19 %).

- **Le risque suicidaire :**

Cette pathologie grave présente un taux de mortalité deux fois plus élevé que celui de la population générale avec un risque suicidaire quinze fois plus élevé. C'est la pathologie psychiatrique qui conduit le plus fréquemment aux tentatives de suicide. Le ratio bipolaire/unipolaire est d'environ un sur quatre, on peut estimer également la prévalence du suicide des patients bipolaires à 15 %, soit environ 1 500 morts par an.

Selon les études :

- 25 à 60 % des patients bipolaires feront au moins une tentative de suicide dans leur vie.
- Parmi ces patients qui feront une tentative de suicide, 4 % à 19 % d'entre eux en décèderont.

L'étude « Suicide et tentatives de suicide : état des lieux en France » de l'Institut de veille sanitaire a été publiée en 2011. Cette étude évalue les tentatives de suicide à partir des données nationales du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI).

Elle a pour objectif de décrire les tentatives de suicide ayant entraîné une hospitalisation au cours des années 2004 à 2007 dans les établissements MCO (médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie) de France métropolitaine, ainsi que le risque de réadmission pour tentatives de suicide au cours des quatre années 2004-2007.

Les taux standardisés des hospitalisations pour tentatives de suicide pour 10 000 habitants sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Taux standardisés des hospitalisations pour tentatives de suicide pour 10 000 habitants pour 2004-2007, d'après l'Institut de veille sanitaire, 2011 (23)					
Année	2004	2005	2006	2007	2004-2007
Taux standardisé (total) des hospitalisations pour tentatives de suicide pour 10000 hab	16,8	16,6	15,8	18,4	16,9

Un ou plusieurs diagnostics psychiatriques ont été codés dans 65 % des séjours hospitaliers pour les tentatives de suicide, correspondant à 60 % des patients hospitalisés. Les diagnostics psychiatriques les plus fréquents étaient les troubles dépressifs (67 %), les troubles liés à l'utilisation de l'alcool (33 %) et les troubles anxieux (17 %).

À partir des diagnostics codés disponibles pour les 60 % de patients hospitalisés, les troubles bipolaires, la schizophrénie et les autres troubles psychotiques étaient présents chez respectivement 2 %, 1,5 % et 3 % des patients.

- Les autres complications (9,16,17):

Il convient d'ajouter à la mortalité suicidaire les décès par accident (les patients bipolaires en phase maniaque y sont plus exposés) ainsi que l'aggravation du pronostic d'autres maladies (en cas de comorbidité) et les accidents iatrogènes.

Dans leur revue de la littérature sur 331 000 cas rapportés (dont 2 500 patients bipolaires), Roshanaei-Moghddam et Katon établissent que les patients avec un trouble bipolaire ont une baisse significative de l'espérance de vie principalement due à des affections cardiovasculaires, par rapport à la population générale.

La morbidité des troubles bipolaires est très importante. Les patients bipolaires passent environ 20 % de leur vie dans des épisodes thymiques.

Les autres conséquences majeures du trouble bipolaire sont :

- Une évolution plus sévère des troubles avec l'apparition de cycles rapides (plus de quatre épisodes par an).
- Des troubles psychiatriques dans 75 % des cas (abus, dépendance à l'alcool et aux substances psychoactives illicites, troubles anxieux).
- Des troubles somatiques (troubles cardiovasculaires, diabète, etc.).
- Des actes médico-légaux liés à la désinhibition psycho-comportementale survenant au cours de certains épisodes bipolaires.
- Une désinsertion familiale, professionnelle et sociale.

1.1.2.5 L'impact économique **(23,30–33)**

Pour l'OMS, en 2001, les troubles bipolaires se situent au septième rang des causes mondiales de handicap des maladies non mortelles, comparables à celui de la schizophrénie. Au-delà de l'impact individuel, il semble que le retentissement économique de ces troubles soit également important.

En 2009, une étude anglaise de revue systématique de Fajutrao et al. a analysé les données épidémiologiques et économiques de différentes études observationnelles portant sur les troubles bipolaires provenant du Royaume Uni, de l'Allemagne, de l'Italie, d'Espagne, de la France et de la Suède.

Selon cette publication, la prévalence des troubles bipolaires est environ de 1 %. Plus de 75 % des patients présentaient au moins une comorbidité définie selon le DSM V, généralement des troubles anxieux (16-70 %), un alcoolisme ou un abus de substances psychoactives illicites (21- 34 %). Le pourcentage de tentatives de suicide variait entre 21 % et 54 %.

Au Royaume Uni, la fréquence estimée de mort prématurée des patients ayant un trouble bipolaire de type I était de 18 %.

En Allemagne, 70 % des patients étaient au chômage et 72 % d'entre eux recevaient une pension d'invalidité. En Italie, 63 % à 67 % des patients étaient au chômage.

Au Royaume Uni en 1999-2000, le coût annuel du chômage et du suicide était respectivement de 1 510 millions de livres sterling et de 179 millions de livres sterling. Au Royaume Uni l'estimation du coût national pour les troubles bipolaires, dont les hospitalisations pour les épisodes aigus constituaient la plus grande part, était de 4,59 milliards de livres sterling.

Selon les auteurs, deux études françaises en 2002 et 2003 ont évalué le coût direct médical pour les épisodes maniaques incluant les coûts liés aux hospitalisations. Sans prendre en compte la méthode utilisée par ces études, les coûts rapportés liés aux hospitalisations variaient entre 2,75 et 4,59 milliards d'euro.

Malgré le peu d'études économiques disponibles, le coût associé au trouble bipolaire est élevé et représente environ 75 % de celui de la schizophrénie.

L'impact économique des troubles bipolaires est donc majeur alors que, seuls 25 % des patients bipolaires reçoivent un traitement adéquat (diagnostic tardif, erreur de diagnostic, mauvais traitement).

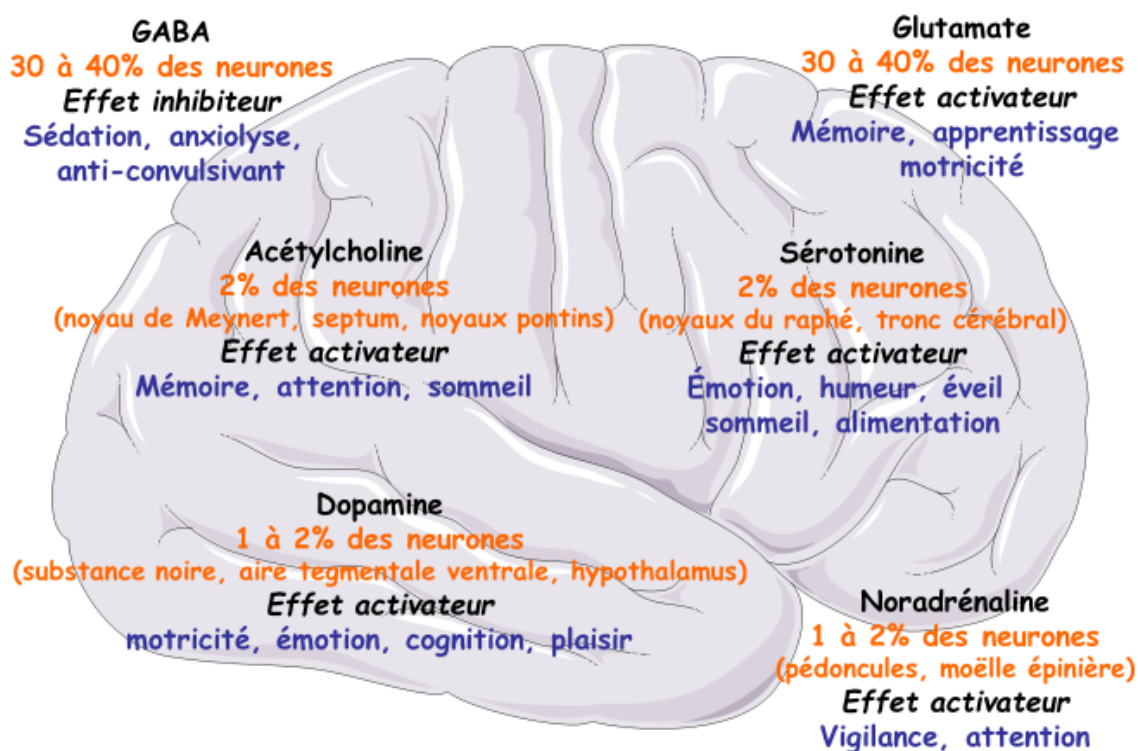
1.1.3 La physiopathologie

(3,4,18–21)

La physiopathologie des troubles bipolaires pourrait s'expliquer par la variation anormale des taux de certains neurotransmetteurs : dopamine, sérotonine et noradrénaline constituant le système tri monoaminergique.

(Ces neurotransmetteurs seront mis en jeu également par le système addiction vu dans la 2^{ème} partie).

Le schéma suivant permet de mieux cibler le rôle de chaque neurotransmetteur (22) :



- Au cours de la phase dépressive, on observe :
 - 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 provoquant une perte d'énergie et de motivation jusqu'aux pensées négatives.
 - Une baisse de la dopamine responsable de la perte des sentiments de plaisir et les difficultés de concentration.

- Pendant la phase maniaque se présentent :
 - Une hausse de la sérotonine qui provoque des sentiments euphoriques, de l'anxiété, des pensées obsédantes, une perte du sommeil et une diminution de l'appétit.
 - Une hausse de la noradrénaline provoquant un gain d'énergie et de motivation jusqu'aux pensées positives voire extrêmes.
 - Une hausse de la dopamine responsable du gain de plaisir et récompense.

1.2 Les symptômes cliniques

(1,3,4,19,20,23–25)

1.2.1 Episode dépressif majeur

(25–29)

Cette phase dépressive majeure est caractérisée par plusieurs symptômes majeurs et mineurs sur au moins deux semaines consécutives.

Critères majeurs	<ul style="list-style-type: none">- <u>Tristesse de l'humeur</u> envahissante, permanente ou présente plus de la moitié du temps. Intensité variable jusqu'à la douleur morale. Souvent, la tristesse empêche de ressentir la colère, la joie ou le plaisir.- <u>L'anhédonie ou la perte de plaisir</u> c'est-à-dire que la personne n'est plus capable de prendre du plaisir dans les activités qui lui étaient plaisantes.
Critères mineurs	<ul style="list-style-type: none">- <u>Symptômes moteurs ou motivationnels</u> : perte d'énergie pour faire les choses, jusque l'aboulie (perte totale de volonté). On retrouve aussi ralentissement moteur : le sujet se déplace, parle et pense plus lentement (bradypsychie).- <u>Troubles de conduite instinctuelles</u> : ces troubles touchent le sommeil, l'alimentation et la sexualité. Ces domaines sont touchés aussi bien quantitativement que qualitativement avec : une perte ou augmentation de <u>l'appétit</u>, avec ou sans <u>amaigrissement</u>, une <u>insomnie</u> ou <u>hypersomnie</u>, augmentation ou baisse de <u>la libido</u>. On parle de symptômes atypiques quand les déséquilibres sont vers la hausse.- <u>Perturbations cognitives</u> : caractérisées par des troubles mnésiques, attentionnels, diminution des performances au travail et de la concentration. Elles sont également représentées par les distorsions cognitives (sens négatif d'évènement de la vie quotidienne). Ainsi, tout est considéré comme échec, <u>le sujet se dévalorise</u> et <u>se culpabilise</u> de manière pathologique.- <u>Les idées et conduites suicidaires</u> : risque principal de la dépression. Leurs évaluations sont systématiques lors de toute consultation.<ul style="list-style-type: none">• <u>Les flashes suicidaires ou idées noires</u> : « j'aimerais m'endormir et ne jamais me réveiller », « je serais mieux sous terre ».• <u>Les idées suicidaires</u> : correspondent à l'idée de mettre fin à ses jours et voir le suicide comme la clé.• <u>Les intentions suicidaires et le passage à l'acte</u> : le sujet se projette dans l'action, il envisage les moyens et commence à établir le scénario. Celui-ci met en œuvre son suicide prévoit les formalités obsèques, lettre d'adieu, succession et se procure le moyen (corde, arme à feu...)

Cette phase possède plusieurs intensités, selon le CIM-10 on peut les classer en :

- Episode léger : 4 symptômes/10 y compris 2 symptômes majeurs.
- Episode moyen : 6 symptômes/10 y compris 2 symptômes majeurs.
- Episode sévère : 8 symptômes/10 y compris 2 symptômes majeurs.

L'Echelle d'évaluation de la dépression bipolaire ou EEDB (**annexe 12**) est conçue pour mesurer la sévérité des symptômes dépressifs dans la dépression bipolaire.

Cette échelle contient 20 questions et le score maximal possible est de 60.

Elle permet de mesurer différents symptômes :

- Les symptômes dépressifs typiques.
- Les symptômes mixtes.
- Les symptômes atypiques tels que l'hypersomnie, l'augmentation de l'appétit, ou des symptômes mixtes : irritabilité, labilité, agitation.

1.2.2 Episode maniaque et hypomaniaque

La phase maniaque et hypomaniaque sont caractérisées par plusieurs symptômes majeurs et mineurs sur au moins 1 semaine.

Le patient doit présenter au moins 3 des symptômes ci-dessous et 4 si l'humeur est irritable.

Critères majeurs	<ul style="list-style-type: none">- <u>Humeur exaltée ou euphorique</u> :<ul style="list-style-type: none">• <u>Augmentation de l'estime de soi</u> voire des idées mégalomaniaques.• <u>Une labilité thymique</u> avec alternance d'anxiété, colère, pleurs.• <u>Hyperesthésie affective</u> (hyper-réactivité émotionnelle).• <u>Hypersyntonie</u> (« en résonance » avec les personnes et éléments).• <u>Ludisme</u> développé.• <u>Hypermimie</u>.• <u>Désinhibition intellectuelle</u> avec un relâchement des censures morales et sociales (excitation érotique, familiarité, insultes...).- <u>Hyperhédonie</u> :<ul style="list-style-type: none">• Intérêt ou plaisir accru dans toutes les activités.• Tous les domaines sont touchés
------------------	---

Critères mineurs	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Troubles psychomoteurs</u> : <ul style="list-style-type: none"> • <u>Excitation psychomotrice</u> sur le plan psychique, on retrouve une tachypsychie avec : une fuite des idées, une logorrhée, une pensée diffluent (coq à l'âne). • <u>Hyperactivité désordonnée</u> avec de l'agitation, une désinhibition comportementale (achats inconsidérés, hypersexualité), absence de fatigabilité. - <u>Symptômes somatiques</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de l'appétit (<u>hyperphagie</u>). • Perte de poids. • Insomnies sans constante fatigue. • Augmentation de la libido, aménorrhée, augmentation des sécrétions (sueur, salive), tachycardie. - <u>Symptômes cognitifs</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Difficultés de concentration. • Déficit de l'attention. • Hypermnésie superficielle.
------------------	--

De plus pour la phase maniaque on retrouve :

- Une durée d'1 semaine ou moins d'1 semaine si une hospitalisation est nécessaire.
- Une perturbation de l'humeur suffisante pour entrainer une altération du fonctionnement professionnel, activités sociales pouvant nécessiter une hospitalisation s'il existe des caractéristiques psychotiques.

Pour la phase hypomaniaque nous avons :

- Une durée de 4 jours minimum.
- La perturbation de l'humeur n'est pas suffisante pour entrainer une altération du fonctionnement professionnel, activités sociales pouvant nécessiter une hospitalisation et il n'existe pas de caractéristiques psychotiques.

Deux tests ont été élaboré pour aider le clinicien à évaluer les épisodes d'hypomanies. Le CLH-32 (annexe 10) a été créé par le professeur Jules Angst, en collaboration avec des experts de la bipolarité (Benazzi, Hantouche, Vieta, Perugi, Meyer, Adolphson, Scott) ainsi que la triade de l'hypomanie du Dr Akistal (**annexe 11**).

1.2.3 Phases caractères mixtes

Les phases mixtes comme leur nom l'indique retrouvent les symptômes de la phase comme précédemment mais également 3 symptômes minimum de l'autre phase.

	Episode maniaque ou hypomaniaque à caractéristiques mixtes	Episode dépressif à caractéristiques mixtes
Critères majeurs	<ul style="list-style-type: none"> - Présence des critères complets d'une phase maniaque ou hypomaniaque. 	<ul style="list-style-type: none"> - Présence des critères complets d'une phase dépressive.
Critères mineurs	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Dysphorie</u> ou humeur dépressive. - <u>Diminution de l'intérêt ou du plaisir</u> pour toutes ou presque (toutes) les activités habituelles. - <u>Ralentissement psychomoteur.</u> - <u>Fatigue et perte d'énergie.</u> - <u>Sentiment de dévalorisation et culpabilité</u> excessif ou inapproprié. - <u>Pensées de mort récurrentes</u>, idées suicidaires sans plan précis ou tentative. 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Humeur expansive</u> ou élevée, <u>plus grande communicabilité</u> - <u>Augmentation de l'estime de soi</u> ou idées des grandeurs - <u>Fuite des idées</u> ou sensation que les idées défilent. - <u>Augmentation de l'énergie</u> orientée dans un but précis (social, professionnel, scolaire, sexuel...). - <u>Engagement augmenté ou excessif</u> dans des activités à potentiel dommageable élevé. - <u>Réduction du besoin de sommeil et fatigue.</u>

1.3 Classification

(1,27,30,31)

Les troubles bipolaires sont classés en 2 types majeurs selon le DSM-5 et CIM—10.

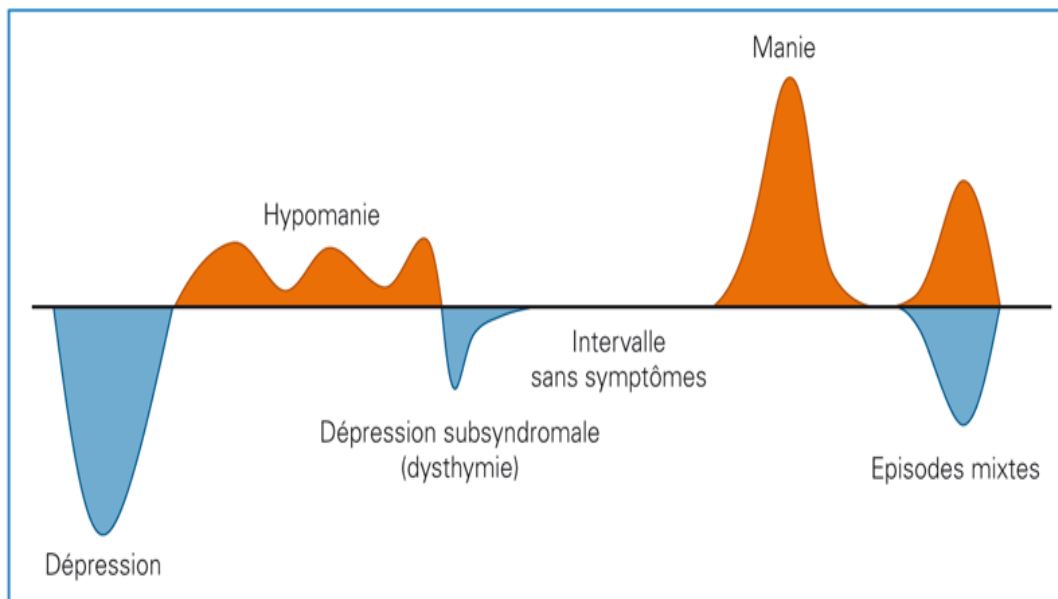


Figure 1

Le spectre des troubles bipolaires.

1.3.1 Le type 1

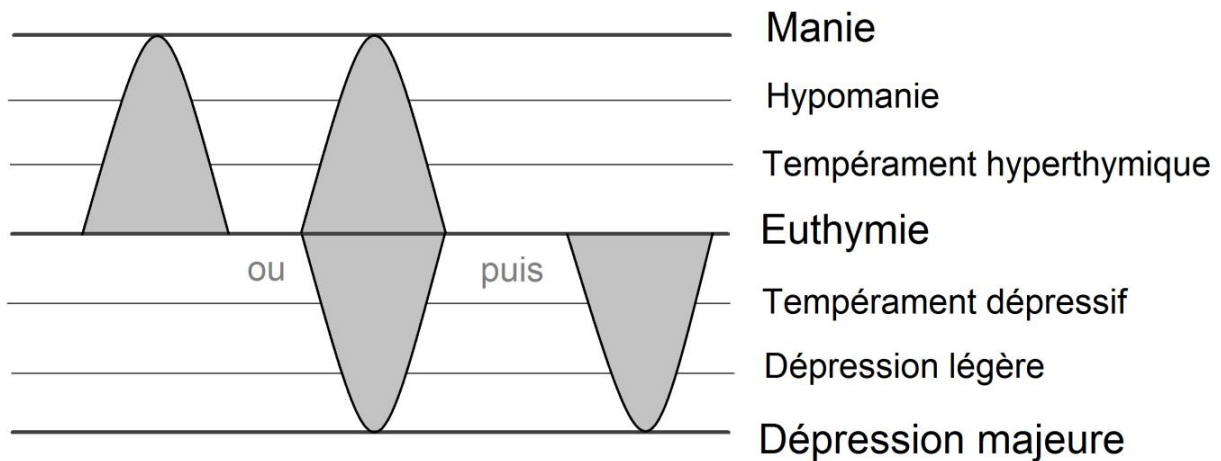
(3,4,19,23)

Le type 1, le plus fréquent dans la population générale, se caractérise par :

- La présence au moins d'un épisode maniaque ou épisode à caractéristiques mixtes.
- Avec ou sans antécédent d'épisode dépressif caractérisé.
- Critères selon le DSM-5 des troubles bipolaires de type 1 :

<u>DSM-5</u> Critères Trouble bipolaire de type I
A. Les critères ont été respectés pour au moins un épisode maniaque.
B. L'occurrence d'un épisode maniaque et d'un épisode dépressif majeur n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou par un autre trouble psychotique.
L'épisode maniaque peut avoir été précédé et suivi par un épisode hypomaniaque ou par un épisode dépressif caractérisé.

- Représentation des troubles bipolaires de type I :



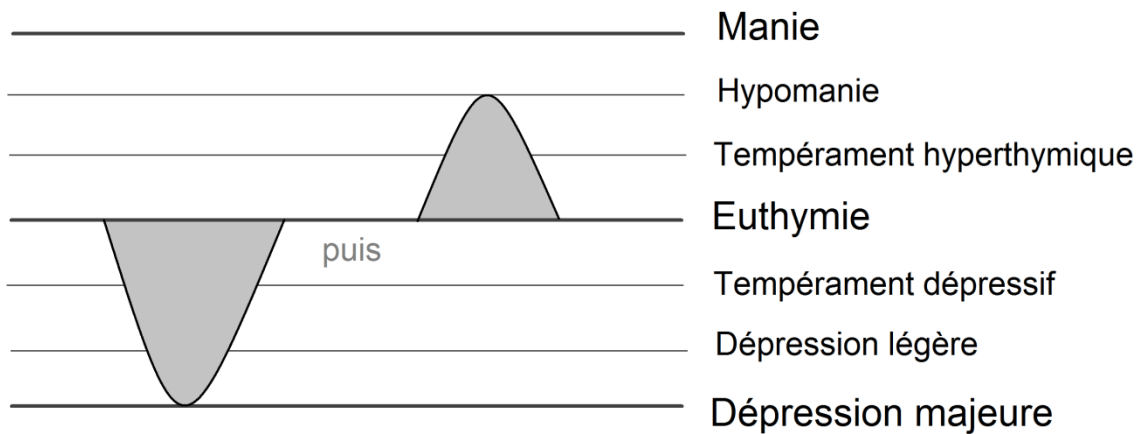
1.3.2 Le type 2

Le type 2, moins fréquent, se caractérise par :

- La présence ou l'antécédent d'un épisode hypomaniaque.
- La présence ou l'antécédent d'un épisode dépressif caractérisé.
- Le diagnostic selon le DSM-5 des troubles bipolaires de type 2 :

DSM 5. Critères diagnostiques Trouble bipolaire de type II
A. Les critères ont été respectés pour au moins un épisode hypomaniaque et pour au moins un épisode dépressif.
B. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque.
C. L'occurrence d'un épisode hypomaniaque et d'un épisode dépressif majeur n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou par un autre trouble psychotique.
Les symptômes de dépression ou le caractère imprévisible provoqué par l'alternance fréquente des périodes de dépression et des périodes d'hypomanie entraînent une détresse cliniquement significative ou une détérioration des activités sociales, du fonctionnement professionnel, ou dans d'autres domaines importants de fonctionnement.

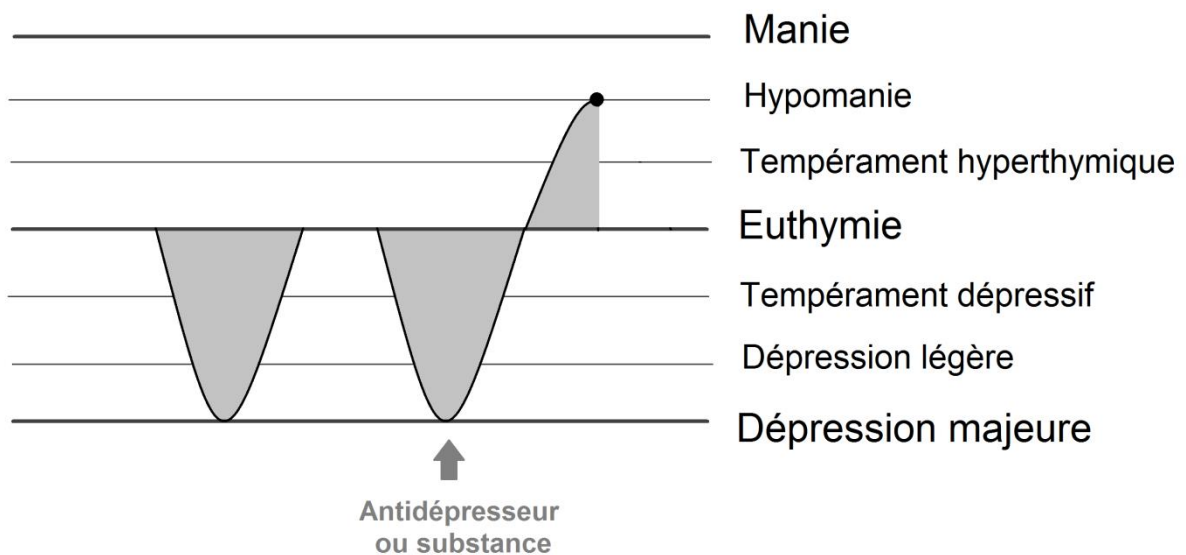
- Représentation des troubles bipolaires de type II



1.3.3 Type 3

Dans le cadre du type 3, une hypomanie peut être induite par :

- Des antidépresseurs.
- Des substances psychoactives (licite ou non).
- Représentation des troubles bipolaires de type III :



1.3.4 Les troubles cyclothymiques

Forme atténuée des troubles bipolaires de type 2, se caractérise sur au moins 2 ans par l'alternance de nombreux :

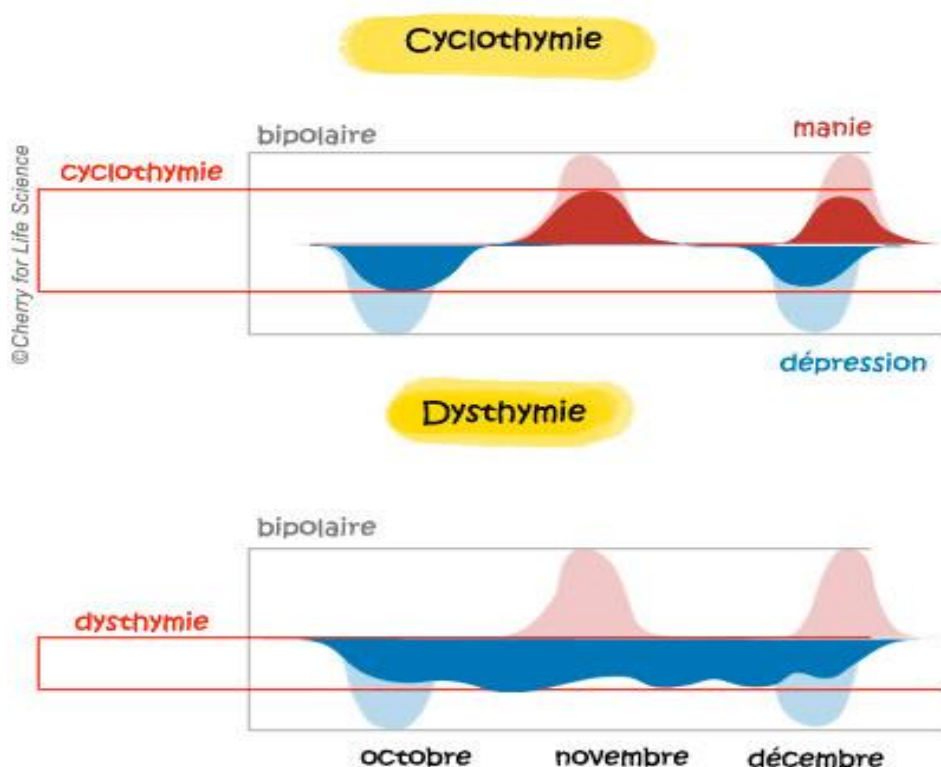
- Episodes hypomaniaques (différents des épisodes maniaques).
- Episode dépressifs légers (différents des épisodes dépressifs majeurs caractérisés).

La **cyclothymie** (on parle aussi de « personnalité cyclothymique ») correspond à l'alternance de **dépression** modérée et d'hypomanie.

Il s'agit d'une forme atténuée de trouble bipolaire dont bien souvent ni le sujet ni son entourage ne reconnaissent le caractère pathologique, mais que sa chronicité rend pourtant tout aussi invalidante qu'un **trouble bipolaire** plus franc.

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

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



1.3.5 Les cycles rapides et caractères saisonniers

En plus des 3 types de troubles bipolaires, il existe 2 évolutions possibles dans la pathologie :

- Cycles rapides :

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

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

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

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

- Sexe féminin
 - Niveau social élevé
 - Absence d'antécédents familiaux de maladie bipolaire
 - Maladie thyroïdienne
 - Personnalité cyclothymique
 - Trouble bipolaire de type I
 - Prise d'antidépresseurs (le risque augmente avec le nombre d'épisodes traités par antidépresseurs).
- Caractères saisonniers : au moins 1 épisode a une modalité évolutive saisonnière (un patient a des épisodes dépressifs légers saisonniers mais les épisodes majeurs sont indépendants).

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

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

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

Faute d'une exposition au soleil suffisante, la **luminothérapie**, traitement par l'exposition à une lumière à spectre complet, a été proposée et permettrait d'améliorer ces symptômes et surtout de les prévenir.

1.4 Diagnostic

(3,4,19,23,27)

1.4.1 Les facteurs de mauvais diagnostic d'un trouble bipolaire

Le diagnostic d'un trouble bipolaire prend en moyenne un retard de 10 ans dû aux nombreux facteurs comme :

- Age précoce de la maladie (< 18ans).
- Niveau socio-économique bas.
- Antécédents familiaux de troubles de l'humeur.
- Antécédents familiaux psychiatriques (agrégation familiale significative des symptômes psychotiques).
- Nombre élevé d'épisodes thymiques.
- Episodes sévères ou avec caractéristiques psychotiques.
- Persistances de symptômes résiduels thymiques entre les épisodes.
- Présence comorbidité psychiatrique.
- Retard de diagnostic, initiation traitement non adapté (antidépresseurs en monothérapie...).

1.4.2 Le diagnostic bipolaire

(17)(32-34)(35)

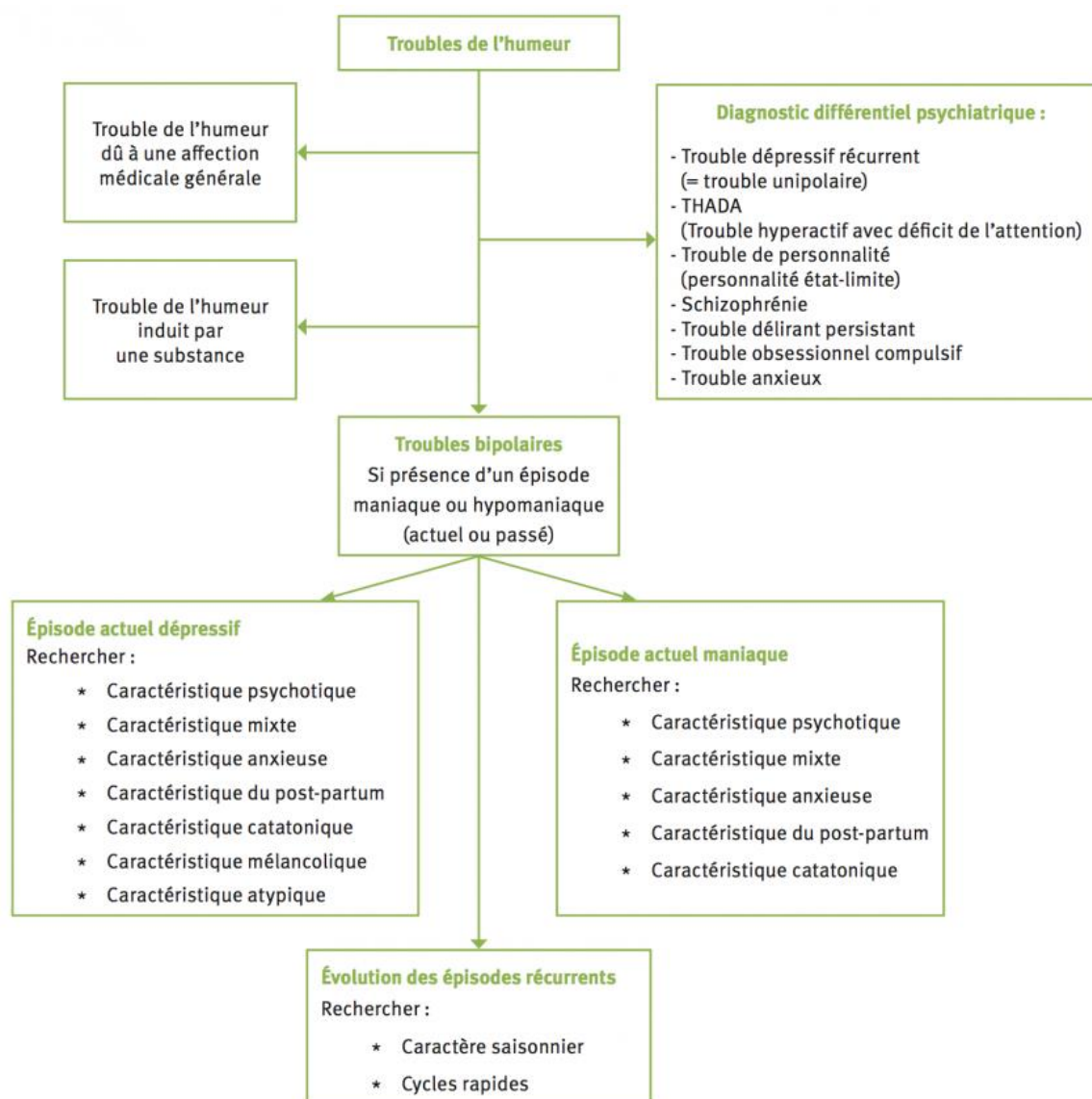


Figure 1. Arbre décisionnel résumant la stratégie diagnostique devant des troubles de l'humeur.

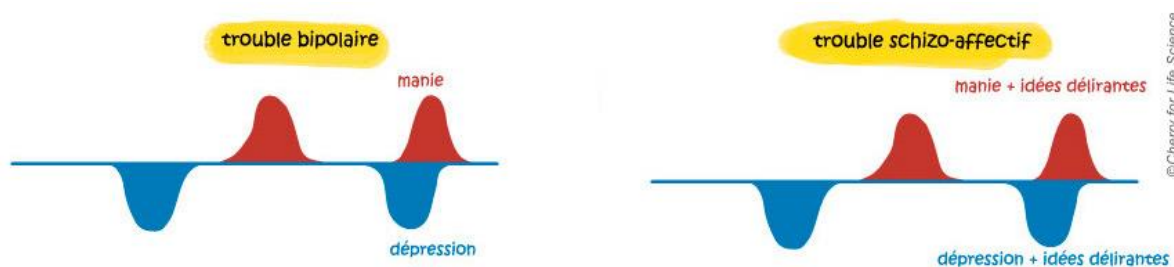
Le diagnostic de trouble bipolaire se base sur plusieurs critères :

- Un diagnostic différentiel :
 - Les Causes psychiatriques :
 - Trouble dépressif récurrent (unipolaire).
 - Trouble de la personnalité (borderline).
 - TDAH.
 - Troubles anxieux.
 - Trouble obsessionnel compulsif.
 - Trouble délirant persistant.
 - Troubles addictifs.
 - Schizophrénie ou trouble schizo-affectif

Dans certaines formes appelées « trouble schizo-affectif » ou « Schizophrénie dysthymique », les **épisodes dépressifs** ou maniaques sont fréquemment associés à des éléments **délirants**.

De plus entre les phases aiguës, le sujet ne retrouve pas un état parfaitement stable et conserve au contraire des signes évocateurs de maladie schizophrénique chronique.

Le trouble schizo-affectif n'est donc pas véritablement une forme de **trouble bipolaire**, même s'il en partage certains symptômes.



- Causes non-psychiatriques :
 - Toxiques +++ : alcool, cannabis, amphétamines et cocaïne, hallucinogènes peuvent être un différentiel ou le facteur déclenchant d'un épisode maniaque ou dépressif.
 - Neurologiques : tumeur, SEP, AVC, démence débutante, épilepsie focale...
 - Endocriniennes : hypo- ou hyperthyroïdie, hypercorticisme...
 - Métaboliques : hypoglycémie, troubles ioniques, maladie de Wilson...
 - Iatrogènes : corticoïdes, antidépresseurs, IFN- α , β -bloquants, L-dopa...
- Des bilans :
 - Sanguin : glycémie, ionogramme avec calcémie, fonction rénale et hépatique, NFS, plaquettes, CRP, TSH.
 - Toxiques urinaires : cannabis, cocaïne, opiacés, amphétamines.
 - D'imagerie cérébrale et EEG : indiqués si 1er épisode ou signes neurologiques associés.

- Des critères cliniques : (vu précédemment)
- L'impact sur le quotidien :

Le test FAST (**annexe 13**) permet de déterminer l'impact du trouble bipolaire sur le quotidien du patient et son évolution.

- Des comorbidités :
 - Anxieuses (20%) avec les troubles de panique, anxieux généralisés, troubles obsessionnels compulsifs (TOC), phobie sociale, agoraphobie.
 - Hyperactivité avec déficit de l'attention (TDAH).
 - Troubles conduites alimentaires (anorexie, boulimie, ...).
 - Troubles de la personnalité (personne borderline).
 - Somatiques avec 3 fois plus de chance pour les affections cardiovasculaires, diabète, obésité, pathologies cancéreuses...)
 - **Addictives (60%)** : prise de drogue (cannabis, cocaïne, amphétamine et dérivés), mais principalement les abus d'alcool et alcool-dépendance.

Une étude du réseau collaboratif de la Stanley Foundation, publiée en 2001(6,36), a examiné aux États-Unis la comorbidité des pathologies survenant au cours de la maladie bipolaire, chez des patients ambulatoires.

Celle-ci révèle que 65 % des patients présenteront au moins une autre affection psychiatrique, 42 % deux affections et 24 % trois affections au cours de leur vie.

Dans cette même étude, 33 % des patients présentaient une affection concourante actuelle, 13 % deux affections et 6 % trois affections comorbides simultanées. Les pathologies les plus fréquemment retrouvées sont : les troubles anxieux (42 % dans leur ensemble), **l'abus de substances (42 % dans leur ensemble), en particulier l'alcool (33 %)**, la marijuana (16 %), l'abus de cocaïne et de stimulants (9 %) et les sédatifs (8 %) ; enfin, les troubles des conduites alimentaires (6 %), en particulier la boulimie.

TABLE 3. Lifetime and Current Comorbid Axis I Disorders of Patients With Bipolar I and Bipolar II Disorder

Current or Lifetime Comorbid Axis I Disorder	All Patients With Bipolar Diagnosis (N=288)		Bipolar I (N=239)		Bipolar II (N=49)		Comparison of Bipolar I and Bipolar II ^a	
	N	%	N	%	N	%	χ^2 (df=1)	P
Substance use disorders								
Lifetime	122	42	107	45	15	31	3.33	1.00
Current	12	4	9	4	3	6	0.57	1.00
Alcohol								
Lifetime	96	33	85	36	11	22	3.14	1.00
Current	7	2	4	2	3	6	3.40	1.00
Stimulant								
Lifetime	25	9	22	9	3	6	0.49	1.00
Current	1	0	1	0	0	0	0.21	1.00
Sedative								
Lifetime	24	8	23	10	1	2	3.06	1.00
Current	1	0	1	0	0	0	0.21	1.00
Cocaine								
Lifetime	27	9	25	10	2	4	1.95	1.00
Current	2	1	2	1	0	0	0.41	1.00
Opiate								
Lifetime	20	7	20	8	0	0	4.41	0.59
Current	1	0	1	0	0	0	0.21	1.00
Marijuana								
Lifetime	45	16	40	17	5	10	1.32	1.00
Current	4	1	4	2	0	0	0.83	1.00
Hallucinogen								
Lifetime	18	6	17	7	1	2	1.78	1.00
Current	1	0	1	0	0	0	0.21	1.00
Anxiety disorders								
Lifetime	122	42	100	42	22	45	0.16	1.00
Current	86	30	76	32	10	20	2.52	1.00
Panic disorder/agoraphobia								
Lifetime	58	20	48	20	10	20	0.00	1.00
Current	27	9	25	10	2	4	1.95	1.00
Social phobia								
Lifetime	47	16	41	17	6	12	0.72	1.00
Current	36	13	33	14	3	6	2.20	1.00
Simple phobia								
Lifetime	30	10	26	11	4	8	0.32	1.00
Current	24	8	21	9	3	6	0.38	1.00
Generalized anxiety disorder								
Lifetime	8	3	7	3	1	2	0.12	1.00
Current	8	3	7	3	1	2	0.12	1.00
PTSD								
Lifetime	19	7	17	7	2	4	0.61	1.00
Current	12	4	11	5	1	2	0.67	1.00
OCD								
Lifetime	27	9	22	9	5	10	0.05	1.00
Current	22	8	19	8	3	6	0.19	1.00
Other anxiety disorders								
Lifetime	8	3	6	3	2	4	0.37	1.00
Current	6	2	5	2	1	2	0.00	1.00
Eating disorders								
Lifetime	17	6	11	5	6	12	4.28	0.59
Current	4	1	3	1	1	2	0.18	1.00
Anorexia nervosa								
Lifetime	6	2	4	2	2	4	6.34	0.95
Current	0	0	0	0	0	0		
Bulimia nervosa								
Lifetime	11	4	8	3	3	6	0.85	1.00
Current	4	1	3	1	1	2	0.18	1.00

^a There were no significant differences by chi-square between bipolar I comorbidity and bipolar II comorbidity (df=1). Probability multiplied by 19 to correct for multiple comparisons (Bonferroni's inequality correction).

- Méthode expérimentale (37–39):

Une étude canadienne publiée en avril 2019 dans le *World Journal of Biological Psychiatry*, faciliterait le dépistage de la bipolarité comparé aux dépressions.

Cet examen s'appuie sur la méthode dite d'électro-vestibulographie : le patient s'assied dans un fauteuil hydraulique et des électrodes placées dans ses oreilles mesurent l'activité nerveuse du système vestibulaire.

Ce dernier est non seulement impliqué dans les sensations de mouvement et d'équilibre mais est également considéré comme une « piste » pour explorer les troubles psychiatriques car il est finement connecté à de nombreuses régions cérébrales.

L'étude contient :

- 43 patients souffrants de troubles bipolaires.
- 39 souffrants de dépressions.
- 27 sujets sains.

Les résultats de cet essai montrent, que l'activité nerveuse du système vestibulaire était très différente selon que les participants souffraient de troubles bipolaires, de dépression, ou étaient en bonne santé.

L'idée serait désormais d'utiliser ces données pour définir des critères de diagnostic afin de reconnaître les patients souffrant de troubles bipolaires ou de dépression. Ces données permettent aussi d'augmenter la détection et la prise en charge plus précocement.

La comorbidité alcoolique étant fortement liée aux troubles bipolaires, nous verrons souvent associées aussi bien leurs prises en charge psychologiques que médicamenteuses.

**PARTIE 2 : PRISE EN CHARGE
DES TROUBLES BIPOLAIRES ET
ALCOOLODEPENDANCE**

2.1 Les objectifs de la prise en charge des troubles bipolaires

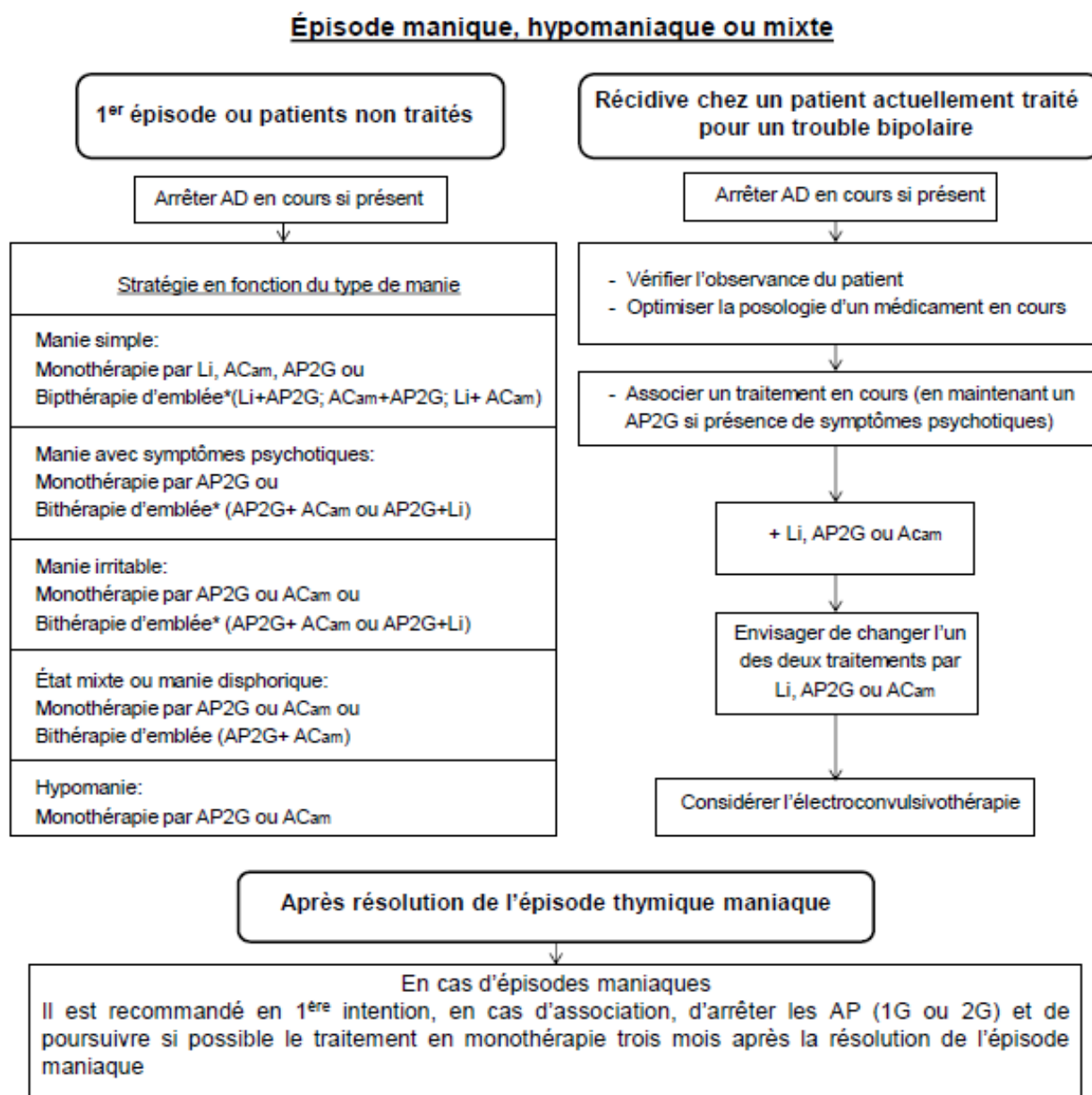
Les objectifs de la prise en charge des troubles bipolaires peuvent se diviser en 6 points :

- Disparition des symptômes maniaques ou dépressifs.
- Prévention des rechutes maniaques ou dépressives.
- Prévention des complications, notamment du suicide.
- Prise en charge des comorbidités psychiatriques et somatiques.
- Protection des biens.
- Psychoéducation du patient et de son entourage.

2.2 Les stratégies de la prise en charge des troubles bipolaires

(3,40–45)

2.2.1 Les stratégies thérapeutiques des épisodes mixtes, hypomaniaques ou maniaques



Li : lithium

AP2G : aripiprazole, quétiapine, rispéridone, olanzapine

ACdép : 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

Si un épisode maniaque est observé, c'est une urgence thérapeutique pouvant nécessiter une hospitalisation.

- Nouveaux patients :

Le traitement repose sur les sels de Lithium, Valproate de sodium, ou certains antipsychotiques atypiques (Aripiprazole, Olanzapine, Quétiapine, Risperidone) en monothérapie.

Une évaluation est réalisée 4 à 6 semaines après, si le traitement est efficace il est donc poursuivi à vie avec une psychoéducation.

En cas d'inefficacité deux choix sont possibles :

- Episode léger à modéré : on change de thymorégulateur ou une bithérapie est instaurée.
- Episode sévère : la sismothérapie est recommandée.

- Patients récidivants :

Il faudra au préalable vérifier :

- L'observance et l'adhésion du patient.
- Optimiser la posologie, associer un traitement ou une autre molécule.

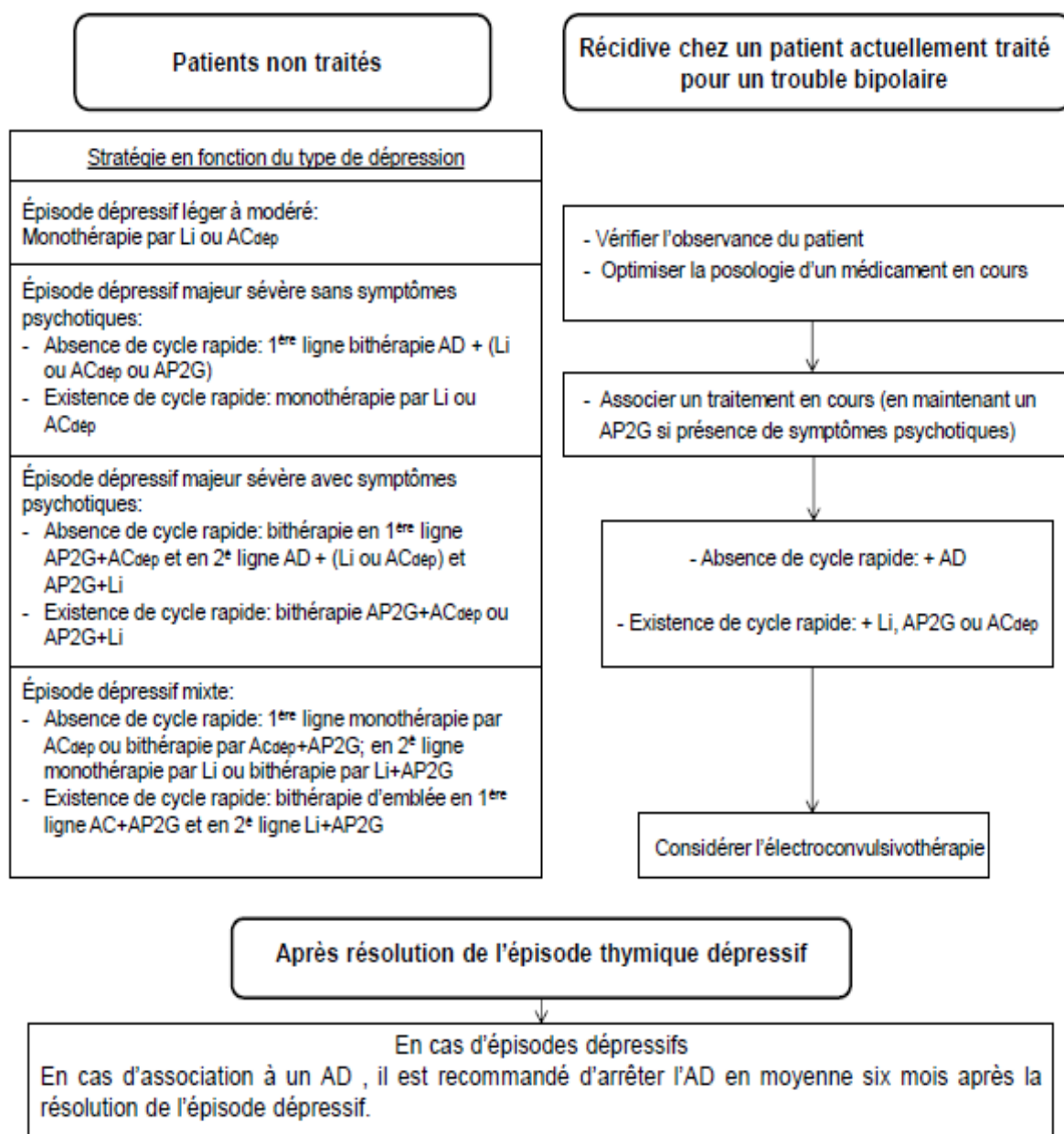
Moins de 10% des patients en phase maniaque sont en monothérapie, en général ceux-ci ont déjà trois médicaments.

Dans les phases maniaques, il a été démontré dans plusieurs études que l'association normothymique et AP2G a une efficacité supérieure à la monothérapie par normothymique.

Il existe une synergie d'action qui augmente le taux de 20% de répondeurs.

2.2.2 Les stratégies thérapeutiques des épisodes dépressifs d'intensité modérée à sévère
(3,32,46–52)

Épisode dépressif bipolaire



Li : lithium

AP2G : aripiprazole, quétiapine, rispéridone, olanzapine

AC_{dep} : anticonvulsivant dans la dépression (1^{ere} 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

- Nouveaux patients :

La monothérapie est envisageable pour les sels de Lithium et les anticonvulsivants. Les antipsychotiques s'utilisent tous dans ce cas en bithérapie, sauf la Quétiapine dont l'efficacité seule est reconnue. Elle inhibe la recapture de la Noradrénaline via son métabolite la Norquétiapine.

L'ajout d'un antidépresseur n'est pas obligatoire et ne sera recommandé que dans le cas, où le patient n'est pas contrôlé via le thymorégulateur. On utilisera donc un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS) à faible dose et son augmentation se fera par palier jusqu'à atteindre la dose efficace.

Il faut éviter les neuroleptiques 1^{ère} génération et les antidépresseurs tricycliques pouvant entraîner un virage maniaque.

- Patients récidivants :

Dans le cas d'épisodes dépressifs répétés, nous vérifierons les mêmes éléments que dans l'épisode maniaque c'est-à-dire, l'observance et l'adhésion.

Puis, on pourra envisager une augmentation de la posologie, associer un antidépresseur (qui sera hors AMM).

- Patients à cycles rapides et épisodes mixtes :

Ces patients étant chimiorésistants, le Lithium sera instauré en 1^{ère} intention jusqu'à stabilité.

En cas d'échec du thymorégulateur, une bithérapie sera préférée au changement de molécule. Le traitement Lithium-Carbamazépine a démontré une activité marquée par rapport aux molécules seules. Il faut préciser que dans ce cas l'arrêt de l'antidépresseurs est bénéfique.

- Patients en phase aiguë dépressive

Le maintien de l'antidépresseur associé au thymorégulateur est nécessaire sur une durée d'1 an et peut nécessiter l'hospitalisation.

2.3 Les différents traitements pharmacologiques

(32,32,34,53–57)

Dans ces tableaux ci-dessous, seuls les traitements ayant une AMM dans les troubles bipolaires sont grisés. Les autres ont tous prouvés une efficacité dans certaines de ces situations mais n'ont pas cette indication donc le prescripteur (psychiatre ou médecin généraliste) reste le seul juge du bénéfice risque pour le patient.

Le patient doit être informé sur le fait que son traitement n'est pas indiqué pour sa pathologie mais qu'il fonctionne dans son cas afin de mieux le comprendre, le gérer au quotidien que ce soit dans la prise, les effets indésirables, les contre-indications ou les surveillances à respecter qui seront expliqués ci-dessous pour les différentes familles de traitement.

Il doit être également informé que le traitement s'établit progressivement jusqu'à trouver le bon équilibre.

2.3.1 Les normothymiques ou les thymorégulateurs

Les normaux thymiques sont résumés dans le tableau suivant et seront développés ci-après :

Classes pharmacologiques	Principes actifs	Spécialités	Formes galéniques et dosages
Thymorégulateurs ou normothymiques	Lithium	Téralithe®	Comprimé sécable 250mg ou LP 400mg
	Divalproate de sodium	Depakote®	Comprimé gastro résistant 250 et 500mg
	Valpromide	Depamide®	Comprimé gastro résistant 300mg
	Carbamazépine	Tégretol®	Comprimé sécable 200mg Comprimé sécable LP 200 et 400mg Solution buvable 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	

2.3.1.1 Les sels de Lithium

(3,9,19,58–63)

- Présentation et mode action :

Les sels de Lithium ou carbonate de Lithium se regroupent dans la spécialité Téralithe® que ce soit sous forme Libération Prolongée à 400mg ou sous forme classique à 250mg.

La forme libération immédiate se prend pendant les repas 2 à 3 prises par jour tandis que la forme libération prolongée se prend pendant le repas du soir sachant que ceux-ci sont sécables en 2 parties mais ne doivent être ni croqués, ni écrasés.

Ces spécialités sont sur liste 2 donc tous médecins, psychiatres que ce soit en ville ou en hospitalier peuvent les prescrire.

Ils sont indiqués :

- Dans la prévention de rechute des troubles bipolaires.
- Dans le traitement curatif des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque.

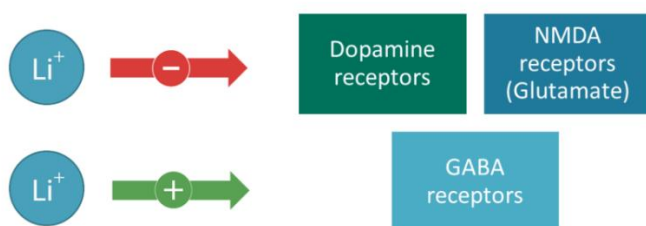
Le Lithium modifie le transport du sodium dans les cellules nerveuses et musculaires (responsable des potentiels d'action). Il favorise le catabolisme des catécholamines (en excès dans les phases maniaques) et inhibe la formation intracellulaire d'AMP cyclique.

Une nouvelle étude testant le Lithium et un placebo en double aveugle, sur 41 patients bipolaires et 40 patients sains, a démontré que la substance grise est égale chez les patients bipolaires traité par le Lithium que chez les patients sains.

Cette étude, montre un développement des dendrites frontales supérieures lors de prise de Lithium, ce qui est aussi une piste pour d'autres pathologies neuronales.

De ce fait le Lithium diminue les neuromédiateurs excitateurs et régule leurs synthèses ce qui explique sa prescription dans le traitement de fond des troubles bipolaires mais également dans les phases maniaques (résumé dans le schéma ci-dessous).

Lithium modulates neurotransmission



Sa dangerosité est néanmoins prouvée car il prend la place du sodium dans les cellules.

- Effets indésirables :

Cependant si le traitement est efficace il comporte néanmoins beaucoup d'effets indésirables sur différents niveaux :

- Le digestif avec nausées vomissement et diarrhée.
- Le psychisme et Neurologique avec des tremblements des mains, de la sédation et de rare cas de syndrome sérotoninergique (la conduite de véhicule sera déconseillée ou fortement surveillée).
- La thyroïde avec des dysthyroïdies (hypo et hyperthyroïdie) avec goitre.
- Le métabolisme avec de la prise de poids variable selon les personnes.
- Cardiaque avec des anomalies du segment ST torsadogène.
- Sanguin avec hyperleucocytose se traduisant par une hyperneutrophilie et lymphopénie.
- Cutanée avec de l'acné ou des éruptions psoriasiques.
- Rénale avec une aggravation de l'insuffisance rénale irréversible.

- Surveillance et contre-indications :

La plupart de ses effets peut être évités ou tout du moins limités avec une surveillance avant instauration de :

- L'insuffisance rénale contre indiquée avec ce traitement (le médicament est éliminé à 90% par les reins) est calculée avec la formule de Cockcroft. Cette formule calcule la clairance de la créatinine se rapprochant le plus fidèlement de la filtration glomérulaire du patient.
- La fonction cardiaque avec un ECG pouvant déceler toutes anomalies cardiaques.
- La fonction thyroïdienne avec les dysthyroïdies préexistantes.
- Un bilan sanguin pour les hyponatrémies, neutropénies....
- La capacité du patient à réaliser ces contrôles réguliers.
- L'état de la patiente allaitante ou enceinte car celui-ci passe la barrière foeto-placentaire et dans le lait maternel, le psychiatre et la patiente devront se mettre d'accord sur la marche à suivre dans ce cas.

Pendant le traitement, tous ces points sont à surveiller régulièrement surtout la lithiémie vu sa mise en place difficile, sa variation très facile dont voici un résumé ci-dessous :

Téralithe®	Horaires de dosages	
	Le matin 12h après la prise	Le soir 24h après la prise
Formes pharmaceutiques		
Comprimé sécable 250mg	0,5 à 0,8mEq/l Concentration mini efficace	
Comprimé sécable LP 400mg	0,8 à 1,2mEq/l Concentration à 12h (intermédiaire)	0,5 à 0,8mEq/l Concentration mini efficace

Une fois la lithiémie efficace obtenue environ 5 à 8 jours (concentration minimum efficace) il faut effectuer des dosages sanguins toutes les semaines pendant 1 mois, puis tous les mois le 1^{er} trimestre, puis tous les 2 mois.

Le traitement est à prendre à vie à la différence des traitements de crise.

De plus les autres traitements neuroleptiques ou Benzodiazépines peuvent majorer l'effet somnolence et confusionnel.

Le Lithium sera contre indiqué avec la Carbamazépine car le risque neurotoxique avec le syndrome cérébelleux augmenté.

Les antidépresseurs peuvent augmenter le risque de syndrome sérotoninergique se traduisant par une agitation hypomanie, tremblement, hyperthermie, sueur, tachycardie, hyperactivité.

Ne pas commencer de régime hyposodé du fait que le Lithium remplace le sodium, cela pourrait augmenter le risque d'effets indésirables et dérégler la lithiémie instaurée.

- Surdosage et conduite à tenir :

La fenêtre thérapeutique de la lithiémie étant étroite, un surdosage est aisément atteint se traduisant par des signes :

- Cardiologiques avec des troubles de la conduction sino-auriculaire, auriculoventriculaire ou bloc auriculoventriculaire.
- Neurologiques avec possibilité de syndrome cérébelleux (réversible à l'arrêt du traitement), trouble de la vigilance, hyper-réflexie, hyperthermie.

Dans ce cas cela nécessite l'arrêt immédiat du Téralithe®, un contrôle en urgence de la lithiémie, l'augmentation de l'excrétion du lithium par alcalinisation des urines (bicarbonate de sodium), diurèse osmotique avec du mannitol en perfusion avec adjonction de chlorure de sodium.

Dans le cas d'insuffisance rénale ou d'intoxication grave (volontaire ou non) une épuration extrarénale peut être mise en place (dialyse).

2.3.1.2 La Carbamazépine

(3,53,55,58,64,65)

- Présentation et mode d'action (57,60,67) :

La Carbamazépine est regroupée dans la spécialité Tégretol® sous différents dosages, que ce soit le 200mg comprimé sécable, le 200 ou 400 mg comprimé LP ou la suspension buvable dosée à 20mg/ml.

Ce médicament est sur liste 2 donc il peut être prescrit par les psychiatres et médecins généralistes dans les indications suivantes :

- Prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires avec comme posologie moyenne 400 à 800mg fractionnée en 2 ou 3 prises par jour pendant les repas.
- Traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque avec des posologies plus élevées de l'ordre de 600 à 1200mg 2 ou 3 prises par jour également pendant les repas.

La forme buvable est réservée aux enfants moins de 6 ans, personnes âgées ou ayant des problèmes pour avaler les comprimés.

Le Tégretol® agit sur les canaux sodiques voltages dépendants en diminuant les potentiels d'action donc les excitations potentielles et existantes.

De plus il limite la libération du glutamate excitateur et stabilise ainsi par ces 2 effets la membrane neuronale (utilisé aussi dans le cadre de l'épilepsie).

Les effets « anti maniaques » sont dus à une diminution de la régénération de la dopamine.

- Effets indésirables :

De nombreux effets indésirables sont cependant observés au niveau du :

- Système nerveux central avec des vertiges, somnolence, confusion, agitations, diplopie.
- Digestif avec des nausées vomissements diarrhées et sécheresse buccale.
- Derme et épiderme avec des réactions allergiques, urticaires.
- Bilan biologique avec une prise de poids importante, une hyponatrémie thrombocytopénie et hyperéosinophilie.
- Foie avec une augmentation des gamma GT mais aussi des phosphatases alcalines.
- Système urinaire avec de la rétention et stase urinaire.
- Système visuel avec un glaucome (effets anticholinergiques).

- Surveillance et contre-indications :

Du fait de ces effets indésirables il est nécessaire d'effectuer un bilan régulier pour vérifier les fonctions hépatique, hématologique et la prise de poids.

Il y a de plus quelques contre-indications comme le bloc auriculo-ventriculaire (BAV), les antécédents d'hypoplasie médullaire ou de porphyrie hépatique.

En cas de grossesse d'allaitement ou de désir d'enfant, la patiente doit absolument contacter son médecin qui avisera le traitement dans ce cas.

L'alcool est fortement déconseillé.

Des précautions sont à prendre concernant les autres médicaments fréquemment associés dans ces pathologies comme le Lithium qui augmente les risques neurologiques, les antidépresseurs voyant leurs efficacités diminuées et celle de la Carbamazépine augmentée, l'acide Valproïque et Depamide® diminuent l'élimination de la Carbamazépine.

La concentration plasmatique efficace de Carbamazépine est acquise environ 1 semaine après le début du traitement se situe entre 4 et 12 mg/l.

- Surdosage et conduite à tenir :

Au-delà des 15mg/l le patient se trouve en surdosage (ou intoxication) et peut voir apparaître les signes suivants :

- Sur le SNC avec troubles de la conscience convulsions, dyskinésie des signes anticholinergiques jusqu'au coma profond
- Sur le système cardiovasculaire avec de la tachycardie ou bradycardie, hypotension, allongement du QT torsadogène pouvant aller jusqu'au collapsus et l'arrêt cardiaque.
- Au niveau sanguin avec hypokaliémie et natrémie ainsi qu'une acidose métabolique.

Dans ce cas le patient doit être hospitalisé avec un arrêt du traitement et surveillance par ECG et bilan sanguin en attendant le rétablissement du taux de Carbamazépine. Il n'existe aucun antidote à ce jour.

2.3.1.3 La Lamotrigine

- Présentation et mode d'action :

La Lamotrigine regroupée dans la spécialité Lamictal® est présente sous forme de comprimé dispersible ou à croquer avec plusieurs dosages comme 2, 5, 25, 50, 100 et 200 mg.

Ce médicament étant sur liste 1 peut être prescrit par un médecin généraliste ou psychiatre dans l'indication suivante :

- Prévention des épisodes dépressifs chez les bipolaires type 1 à tendance dépressive, en traitement de fond avec posologie progressive sur 6 semaines jusque 400mg en moyenne ou 200mg si association avec le Valproate de sodium (ces valeurs sont des moyennes il faut tenir compte de l'individualité de la personne et de ses autres traitements).



Le Lamictal® n'est pas indiqué en traitement de crise que ce soit dans les accès maniaques ou dépressifs.

Voici un schéma classique d'instauration de Lamictal® sans autres traitements :

- Semaine 1 + 2 → 25mg/j (en 1 prise)
- Semaine 3 + 4 → 50mg/j (en 1 ou 2 prises)
- Semaine 5 → 100mg/j (en 1 ou 2 prises)
- Semaine 6 → 200mg/j (en 1 ou 2 prises)

Ce médicament agit sur les canaux sodiques voltages dépendants en les bloquant c'est-à-dire qu'il inhibe la propagation de l'influx nerveux ainsi que le glutamate exciteur.

- Effets indésirables :

De nombreux effets indésirables sont observés avec cette molécule notamment :

- Au niveau du système nerveux central avec de la somnolence, vertiges, agressivité, insomnie, céphalées, vision floue ou encore diplopie.
- Au niveau physique avec une prise de poids (importance variable selon la personne), des éruptions cutanées simples jusqu'au syndrome de Lyell ou Stevens Johnson, syndrome DRESS plus rare mais nécessitant une hospitalisation car mise en jeu du pronostic vital.
- Neutropénie et agranulocytose voir pancytopenie.

- Surveillance et contre-indications :

Pour ce traitement plusieurs surveillances sont nécessaires comme :

- L'équilibre du traitement étant entre 3 et 15 jours il est nécessaire de surveiller attentivement le patient pendant cette période, d'autant plus que les réactions cutanées surviennent plus en début de traitement. Il est donc conseillé de se faire suivre également par un dermatologue.
- La fonction hépatique par une prise de sang en mesurant la clairance avant la mise en place du traitement. En fonction du résultat, si une insuffisance hépatique modérée est observée, il faudra adapter la posologie à 50% et 75% si l'insuffisance est sévère.
- Le risque hématologique avec un contrôle biologique régulier.
- La somnolence et son risque sur la conduite.

Du fait de sa forte métabolisation hépatique, le taux de Lamotrigine dans le sang varie selon la prise de certains traitements ou substances en même temps dont voici quelques exemples (cf liste inhibiteur/inducteur enzymatique) :

- L'association avec l'acide Valproïque est déconseillée du fait que la Lamotrigine voit sa demi-vie augmentée, donc sa toxicité accrue.
- La Lamotrigine augmente la métabolisation de l'acide Valproïque et diminue son taux de 25%.
- Les contraceptifs induisent la métabolisation donc le taux de Lamotrigine sanguin est plus faible.

Du côté de la patiente enceinte, il n'y a pas de risque de malformation supplémentaire avec ce traitement par rapport à la population normale. Cependant celui-ci joue sur la dihydrofolate réductase pouvant causer de légère carence en folate donc un ajout de B9 peut être recommandé.

De plus, la substance passant dans le lait maternel, il sera néanmoins déconseillé à la patiente allaitante.

- Surdosage et conduite à tenir :

Vu la variation possible du taux de Lamotrigine, il faut surveiller tout signe de surdosage comme :

- Une sédation très importante, une ataxie, diplopie, nausée et vomissement.
- Crise tonico-clonique(épileptique).
- Une aggravation de l'insuffisance hépatique.
- Elargissement du QRS.

Cela conduit à un arrêt du traitement et une hospitalisation pour le maintien des fonctions vitales, il faut effectuer une adsorption par charbon actif et ou une hémodialyse en attendant le retour aux normes et la disparition de ses effets secondaires.

2.3.1.4 Les dérivés de l'acide Valproïque

_(33,55,58,66)

- **Présentation et mode d'action :**

Le Valpromide (ou Dépamide ® son nom de princeps), ne comprend qu'un seul dosage 300 mg sous comprimé tandis que le di Valproate de sodium (regroupé dans la spécialité Depakote®) est disponible sous la forme de comprimés gastro résistant à hauteur de 250 ou 500mg.

Ces médicaments étant sur liste 1 et 2, sont prescrits initialement par un psychiatre puis renouvelés par un médecin généraliste ou un psychiatre. Un accord de soin signé est indispensable pour obtenir le consentement éclairé de la patiente et l'information des surveillances obligatoires vues ci-après.

Le Dépamide® et le Depakote® sont indiqués dans :

- Le traitement des épisodes maniaques des troubles bipolaires en cas de contre-indication ou intolérance au lithium (2^{ème} ligne).
- Traitement de fond après épisodes maniaques des troubles bipolaires ayant répondu au Dépamide® lors de l'épisode maniaque.

Dans ces 2 cas, la posologie initiale chez l'adulte est de 750mg/j ou 20mg/kg/j puis sera augmentée aussi rapidement que possible pour atteindre une posologie moyenne efficace entre 1000 à 2000mg /j.

Les patients recevant une dose supérieure à 45mg/kg/j sont à surveiller particulièrement.

Le traitement n'ayant pas été testé chez les patients de moins de 18 ans, il en retourne de la responsabilité du médecin et des parents du patient d'entamer un tel traitement et sa surveillance.

Pour les femmes en âge de procréer depuis 2017, dans le cadre des troubles bipolaires, les dérivés de l'Acides Valproïques sont contre-indiqués.

Si intolérance ou inefficacités des autres médicaments, les dérivés de l'acide Valproïque pourront être prescrits avec certaines conditions :

- Un accord de soin entre la patiente et le médecin.
- Une contraception efficace, et ou test de grossesse mensuel
- Présentation de l'accord de soin lors de la délivrance du pharmacien

Le Depamide® se dégradant en acide Valproïque possède le même mode d'action, c'est à dire qu'il agit sur la voie Gabaergique en la renforçant. De plus, il joue sur les canaux sodiques voltage-dépendants limitant le glutamate excitateur.

Voici un schéma résumé du mode d'action des normothymiques dérivés des antiépileptiques ainsi que des benzodiazépines (67):

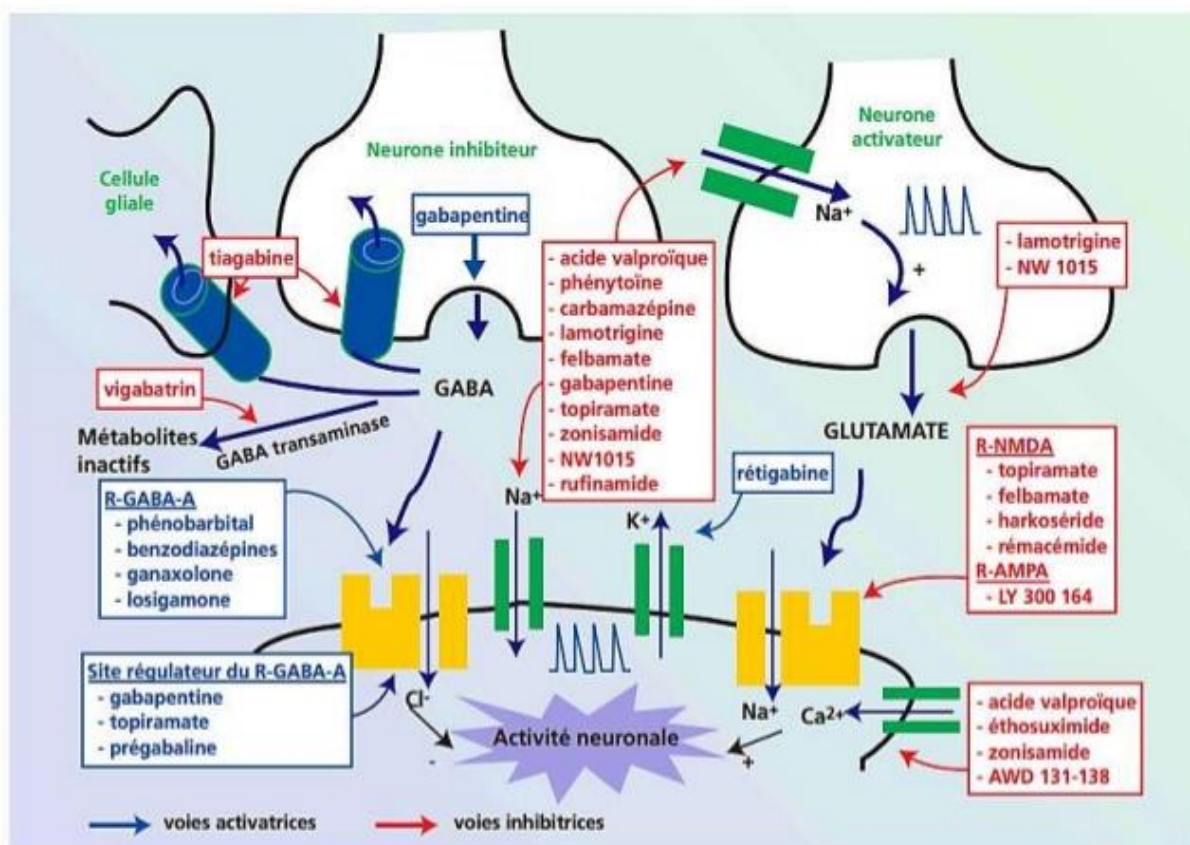


Figure 1. Cibles d'action moléculaires des différentes générations d'antiépileptiques sur la voie inhibitrice GABA-ergique et la voie activatrice glutamatergique.

- Effets indésirables :

Malgré l'efficacité de ce traitement, beaucoup d'effets indésirables sont enregistrés sur :

- Le système gastro digestif avec des nausées, vomissement diarrhées, des rares cas de pancréatite, hépatite.
- Le système neurologique avec des états confusionnels ou convulsifs, céphalées.
- Le système sanguin avec des risques de thrombopénie, agranulocytose, hyperammoniémie.
- L'augmentation de la tératogénicité avec un risque de malformation fœtale 4x supérieure à la normale (défaut fermeture tube neural, fente palatine, retard de croissance...) et une diminution de la fertilité.
- La prise de poids qui peut être non négligeable sur le suivi du traitement.
- L'ostéopénie pouvant se compliquer en ostéoporose.

- Surveillance et contre-indications :

Beaucoup de ces effets peuvent être empêchés, limités ou tout au moins contrôlés avec :

- Une NFS 15 jours après le début du traitement, puis régulière pour détecter les risques thrombopéniques hyperammonémiques et agranulocytosiques.
 - Une surveillance régulière pendant les 6 premiers mois de traitement des fonctions hépatiques et pancréatiques pour détecter les hépatopathies, les premiers signes d'ictères.
 - Une prévention concernant les femme enceintes ou en âge de procréer, avec depuis 2015 un formulaire d'accord de soin devant être signé car il précise les risques tératogènes, la diminution de la fertilité, la prise de contraceptif.
 - La prise de ces médicaments n'influant pas sur les contraceptifs oraux, ils peuvent être conseillés.
 - Surveillance accrue pour la conduite de véhicule due aux risques de confusion possible.
- Ces 2 médicaments possèdent de plus quelques contre-indications découlant de ses effets indésirables comme :
- Hépatite aigue ou chronique.
 - Porphyrie hépatique.
 - Antécédents familial ou personnel d'hépatopathie.
 - Association à la Méfloquine ou le Millepertuis.
- Surdosage et conduite à tenir :

Le surdosage accidentel ou non se traduit par :

- Un coma calme plus ou moins profond.
- Une hypotonie musculaire.
- Une hyporéflexie.
- Un myosis.
- Une diminution de la fonction respiratoire.
- Une acidose métabolique.

Il convient d'hospitaliser la personne pour un maintien des fonctions vitales avec un lavage gastrique ou une adsorption par charbon actif (Toxicarb®), les cas les plus graves pourront être placés sous épuration extrarénale (dialyse).

2.3.1.5 L'Oxcarbazepine

- Présentation et mode d'action :

L'Oxcarbazepine regroupée dans la spécialité Trileptal® est présente en forme comprimé sécable à hauteur de 150, 300 ou 600mg mais également en suspension buvable de 60mg/ml.

Il faut préciser que dans ces indications, posologies... le médicament ne possède pas d'AMM, donc il en convient une surveillance accrue du pharmacien et du patient avec un accord éclairé de celui-ci incluant la responsabilité du médecin prescripteur.

Ce médicament étant sur liste 2, il peut être néanmoins prescrit par un psychiatre ou médecin généraliste dans les indications suivantes :

- Traitement des épisodes maniaques des patients bipolaires.
- Traitement de fond en prévention des épisodes maniaques des patients bipolaires.

La posologie de départ sera faible et augmentée tous les 3 à 7 jours, jusqu'à atteindre une dose minimale efficace.

Les effets de celui-ci n'apparaîtront que 1 à 2 semaines après le début du traitement et celui-ci sera à prendre au minimum 6 mois pour juger de la réelle efficacité.

Le Trileptal® agit en bloquant les canaux sodiques voltage-dépendants, ce qui a pour effet de diminuer le glutamate excitateur, mais il renforce également le système GABA inhibiteur. Ces 2 mécanismes entraînent une stabilité de l'humeur et une diminution de la phase excitatrice.

- Effets indésirables :

Malgré l'efficacité de ce traitement, celui-ci possède beaucoup d'effets indésirables notamment :

- Au niveau sanguin avec l'apparition possible de leucopénie, thrombopénie jusqu'à la pancytopenie dans les cas les plus graves.
- Au niveau biologique avec des hyponatrémies fréquentes pouvant être aggravées par les insuffisances rénales.
- Au niveau du système nerveux central avec de l'agitation, nervosité, dépression, somnolence, céphalée, vertiges et diplopie.
- Au niveau du système digestif avec nausée vomissement, diarrhée.
- Au niveau cutané avec des éruptions, acné et de rare alopecie.

- Surveillance et contre-indications :

Pour éviter un grand nombre de ces effets indésirables ou de limiter certains il est recommandé d'effectuer différents contrôles et conseils comme :

- Des prises de sang régulières en début de traitement puis plus espacées.
- Une vérification des fonctions hépatique, rénale cardiaque et thyroïdienne avant et pendant le traitement.
- Limitation de l'alcool car celui-ci amplifie la somnolence et la dangerosité de la conduite.
- L'inefficacité du comprimé oestroprogestatif, il conviendra donc de choisir un autre mode de contraception adaptée (sans hormone comme DIU cuivre).
- Toute femme désirant un enfant devra être informée du risque de malformations 3 fois plus élevées.
Si grossesse avérée, il en sera décidé du changement ou non de molécule, du dosage, de la possibilité d'un bilan prénatal mais aucun arrêt total du traitement n'est possible.
- Une consultation de dermatologue du fait de la fréquence assez élevée d'eczéma, rash...
- Une surveillance accrue par l'entourage et le psychiatre ou le médecin traitant du risque suicidaire par la détection d'idées noires de dépression prolongée.
- L'ajout du Trileptal® sur certain traitement instauré peut faire diminuer la concentration de la Carbamazépine et Lamictal et au contraire augmenter faiblement le Phénobarbital.
- Au contraire l'ajout de Carbamazépine Phénobarbital, Phénytoïne ou acide Valproïque diminue de façon non négligeable la concentration de Trileptal comme résumé ci-dessous :

Antiépileptiques administrés en associations	Influence du Trileptal sur les autres antiépileptiques	Influence des autres médicaments sur le Trileptal
Carbamazépine	Diminution jusque 22%	Diminution de 40%
Lamotrigine	Légère diminution	Pas d'influence
Phénobarbital	Augmentation 15%	Diminution de 30%
Phénytoïne	Augmentation jusque 40%	Diminution jusque 35%
Acide valproïque	Pas d'influence	Diminution jusque 18%

- Surdosage et conduite à tenir :

Le surdosage volontaire ou non se traduit par :

- De la somnolence.
- Des sensations vertigineuses.
- Des nausées, vomissements.
- De l'hyperkinésie.
- De l'hyponatrémie.
- Un nystagmus.

Les antidotes n'existant pas, il faut appliquer un traitement symptomatique, lavage gastrique ou adsorption par charbon actif et une hospitalisation pour un maintien des fonctions vitales.

Tableau résumé des indications des normothymiques

	Traitement épisodes maniaques	Prévention des rechutes
Lithium	+	+(maniaque)
Carbamazépine	+	+(maniaque)
Lamotrigine		+(dépressif)
Valpromide	+	+(maniaque)
Di valproate	+	+(maniaque)
Oxcarbazine	+	+(maniaque)

2.3.2 Les neuroleptiques ou antipsychotiques 1ère génération

Ces médicaments listés dans le tableau ci-dessous, sont utilisés hors AMM, et de façon plus rare, pour le traitement des troubles bipolaires, pour cette raison ils seront traités plus brièvement.

Classes pharmacologiques	Principes actifs	Spécialités	Formes galéniques et dosages
Neuroleptiques ou antipsychotiques 1 ^{ère} génération	Pimozide	Orap®	Comprimé 1 et 4mg
	Halopéridol	Haldol®	Comprimé 1 et 5mg Solution buvable 0.5 ou 2mg/ml Solution IM 5mg/ml
	Pipamperone	Dipipéron	Comprimé sécable 40mg Solution buvable 40mg/ml
	Palipéridone	Xeplion®	Suspension injectable IM LP 25,50,75,100 et 150mg/ser
	Sulpiride	Dogmatil®	Gélule 50mg, comprimé sécable 200mg Solution buvable 0,5g/100ml
	Flupantixol	Fluanxol®	Solution buvable 4% Solution IM LP 100mg/ml
	Chlorpromazine	Largactil®	Comprimé sécable 25,100mg Solution buvable 4% Solution injectable 25mg/100ml
	Loxapine	Loxapac®	Comprimé sécable 25,50,100mg Solution buvable 25mg/ml
	Fluphenazine	Modecate®	Solution injectable 25mg/ml 125mg/5ml
	Propériciazine	Neuleptil®	Gélule, comprimé sécable 10mg Solution buvable 1 et 4%
	Levomepromazine	Nozinan®	Comprimé sécable 25,100mg Solution buvable 4% Solution IM 25mg/ml
	Pipotiazine	Piportil®	Comprimé sécable 10mg Solution buvable 4% Solution IM 25mg/ml 100mg/4ml
	Penfluridol	Semap®	Comprimé 20mg
	Cyamémazine	Tercian®	Comprimé sécable 25,100mg Solution buvable 40mg/ml Solution IM 50mg/5ml
Droperidol	Droleptan®	Solution IV 2.5mg/ml	

- Présentation et mode d'action général :

Ces neuroleptiques divisés en plusieurs sous familles (phénothiazine, butyrophénone, benzamide, thioxanthène) se présentent sous différentes formes que ce soient comprimés, injectables, suspensions buvables.

Etant sur liste 1 et 2, ces médicaments peuvent être prescrits par les médecins généralistes ou spécialistes mais n'ayant pas d'AMM, la responsabilité du médecin et l'accord éclairé du patient sont requis.

Ils peuvent être utilisés dans plusieurs situations, y compris les épisodes maniaques des troubles bipolaires.

Les mécanismes sont communs aux antipsychotiques dont voici le détail ci-dessous :

- Les NL1G bloquent les RD2 à la dopamine.
- Antagonistes des récepteurs 5HT2 à la sérotonine.
- Effets adrénolytiques.
- Antagoniste RH1 à l'histamine.
- Anticholinergique.

- Effets indésirables :

Au vu de l'action sur ces 5 voies les effets indésirables sont nombreux :

- Troubles hématologiques avec des neutropénies et agranulocytoses.
- Affections endocriniennes avec de l'hyperprolactinémie et galactorrhée, gynécomastie, impuissance.
- Troubles du métabolisme avec de la prise de poids, hyperglycémie intolérance au lactose, hypercholestérolémie variable selon les patients.
- Affection du SNC ou Syndrome malin des neuroleptiques (pseudo parkinsonien) avec de la sédation, somnolence, symptômes extrapyramidaux (akinésie tremblement repos, rigidité musculaire).
- Affections cardiaques avec un risque arythmogène, un allongement de l'espace QT pouvant entraîner une torsade de pointe.
- Affections vasculaires avec des thromboses veineuses profondes et hypotension orthostatique.
- Effets anticholinergiques avec mydriase, constipation, rétention urinaire, tachycardie, glaucome.

- Surveillance et contre-indications :

Certaines contre-indications sont majeures et doivent être respectées comme :

- Glaucome préexistant à angle fermé.
- Risque de rétention ou stase urinaire.
- Occlusion intestinale.
- Antécédent d'agranulocytose.
- Médicaments dopaminergiques.
- Médicaments torsadogènes surtout Citalopram et Escitalopram.

- Pour éviter ces effets indésirables il convient de :
 - Trouver la dose et la durée minimale efficace.
 - Contrôle régulier de la NFS, fonctions cardiaque et endocrinienne.
 - Surveiller le métabolisme avec le suivi du poids, la glycémie et cholestérolémie.
 - Limiter la conduite de véhicule avec la somnolence, la mydriase.
 - Ne pas cumuler d'autres médicaments sédatif, atropinique, torsadogène.
 - Ne pas boire d'alcool majorant la sédation.
 - L'association au lithium est déconseillée pouvant majorer l'hypertonie et la lithiémie.

- Surdosage et conduite à tenir :

Un surdosage volontaire peut entraîner un syndrome pseudo parkinsonien par association majorant, pouvant aller jusqu'au coma, convulsions.

Il est nécessaire d'hospitaliser le patient pour un maintien des fonctions vitales et surveillance de l'intervalle QT jusqu'à son rétablissement.

2.3.3 Les neuroleptiques ou antipsychotiques atypiques (2^{ème} génération)

Les médicaments ayant une indication pour les troubles bipolaires seront traités ici (grisés dans le tableau) ; les autres ont le même mode de fonctionnement mais sont utilisés hors AMM.

Classes pharmacologiques	Principes actifs	Spécialités	Formes galéniques et dosages
Antipsychotiques 2èmes génération ou atypiques	Amisulpride	Solian®	Comprimé sécable 100,200et 400mg Solution buvable 100mg/ml
	Aripiprazole	Abilify®	Comprimé orodispersible 10 et 15mg
			Comprimé 5,10 et 15 mg
			Solution buvable 1mg/ml
		Abilify maintena®	Solution IM 200mg/ml
	Clozapine	Leponex®	Comprimé sécable 25 et 100mg
	Olanzapine	Zyprexa® Zyprexavelotab®	Comprimé 5, 7.5 et 10mg Comprimé orodispersible 5 et 10mg
	Quétiapine	Xeroquel®	Comprimé LP 50,300,400mg
	Rispéridone	Risperdal®	Comprimé sécable 1,2,3 et 4mg Solution buvable 1mg/ml
		Risperdaloro®	Comprimé orodispersible 0.5,1,2, et 4mg
Rispedalconsta®		Suspension IM 25,37.5 et 50mg/2m	

Ces neuroleptiques atypiques présentent des propriétés particulières comparées aux 1ères générations :

- Effet antagoniste sur les récepteurs D2 à la dopamine.
- Effet antagoniste sur les récepteurs 5HT2A à la sérotonine.
- Diminution des effets extrapyramidaux.
- Réduction des effets anticholinergiques.

2.3.3.1 L'Aripiprazole (25,68–70)

- Présentation et mode d'action :

L'Aripiprazole 1^{er} neuroleptique atypique de notre tableau, est représenté dans la spécialité Abilify® en comprimé enrobé et orodispersible sous les dosages de 5, 10 et 15mg ou en solution buvable 1mg/ml (les IM seront utilisées hors AMM).

La posologie est de 30mg maximum par jour en 1 prise.

Ce médicament étant sur liste 1, il peut être prescrit par tout médecin généraliste ou spécialiste en psychiatrie pour les indications suivantes :

- Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez l'adulte ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par Aripiprazole.
- Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent à partir 13 ans ou plus pour une durée allant jusqu'à 12 semaines.

Dans une étude, des patients présentant une manie bipolaire aiguë de type I (DSM-V et YMRS > ou = 20, **annexe 5**), maniaque ou mixte (avec ou sans signes psychotiques), ont été randomisés pour passer à l'Aripiprazole en double aveugle (15-30 mg / jour ; n = 155), un placebo (n = 165) ou du Lithium (900-1500 mg / jour ; n = 160) (1 : 1 : 1) pendant 3 semaines.

Les patients traités à l'Aripiprazole et au Lithium ont poursuivi le traitement pendant 9 semaines supplémentaires.

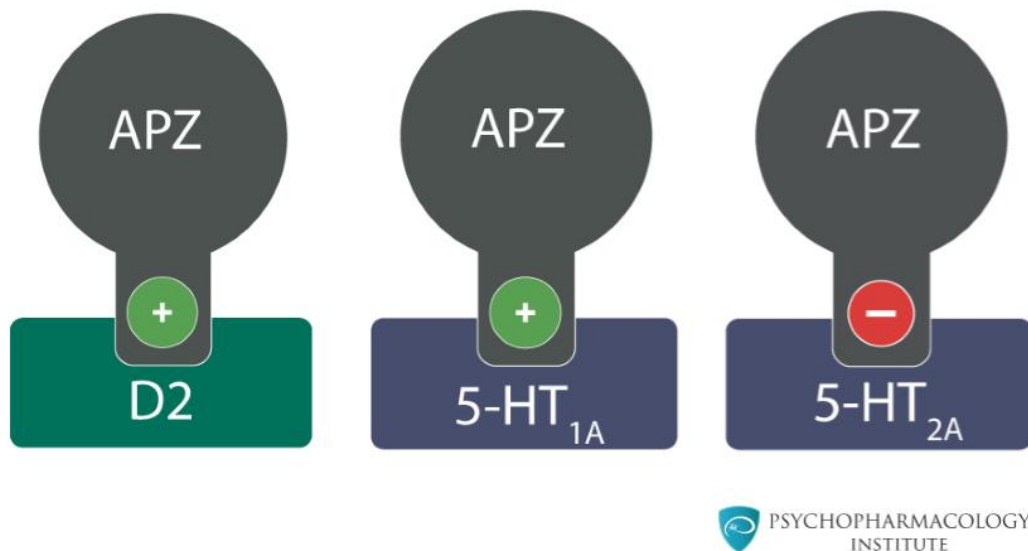
Les chiffres négatifs évoqueront l'évolution du score YMRS/ score initial, et ceux entre parenthèse les % de patients répondeurs aux différents traitements.

Score YMRS (et patient répondeurs %) /score initial	J2	3 semaines	9 semaines
Placebo	-2,8	-9 (34,4)	
Aripiprazole	-4,3	-12,6 (46,8)	-14,5 (56,5)
Lithium		-12 (45,8)	-12,7 (49)

L'Aripiprazole a entraîné une amélioration statistiquement significative de la manie aiguë au bout de 2 jours, s'est poursuivie pendant 3 semaines et s'est maintenue pendant 12 semaines. L'ampleur de l'amélioration à la semaine 12 était similaire avec l'Aripiprazole et le Lithium.

- Celui-ci agit sur :
 - Les récepteurs dopaminergiques D2 et D3 en exerçant une activité agoniste partiel (responsable de vomissement par action sur CTZ).
 - Sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT1a avec une action agoniste partiel et 5HT2a avec une activité antagoniste.

Un schéma permet de résumer ces modes d'actions (71) :



L'agoniste partiel D2 plus affin que la dopamine classique va se fixer d'avantage et provoquer une diminution de l'activité dopaminergique.

Ayant une activité moins importante sur les récepteurs adrénrgiques et histaminiques(H1), ils seront préférés aux neuroleptiques de 1^{ère} génération.

- Effets indésirables :

Etant un neuroleptique il garde les effets indésirables des précédents comme :

- Diabète et hyperglycémie.
- Insomnie, anxiété, akathisie (impossibilité de s'asseoir, impatience, agitation constante).
- Céphalées, sédation, somnolence, sensation vertigineuse.
- Trouble vision, diplopie.
- Syndrome sérotoninergique avec une tachycardie, hyperthermie, hallucination, myoclonie.
- Syndrome malin des neuroleptiques se traduisant par de la pâleur, hyperthermie, tremblement au repos, akinésie, rigidité musculaire.

- Néanmoins ils sont préférés à la classe précédente car :
 - Faible somnolence (moins d'action sur les RH1).
 - Prise de poids plus faible.
 - La forte diminution des effets anticholinergiques.
 - La diminution des nausées et vomissement par action plus faible sur la CTZ et le système vestibulaire (fibre muscarinique et RH1).
- Surveillance et contre-indications :

Au vu de ces effets indésirables il est important de surveiller :

- L'ajout de médicament augmentant l'intervalle QT par synergie d'action et risque d'effet torsadogène.
 - L'ajout de médicament ou produit majorant la sédation vis-à-vis de la conduite, la vie de tous les jours peut nécessiter au début un aménagement de l'habitation.
 - L'augmentation du risque suicidaire est très importante pour ce médicament, donc celui-ci nécessite une surveillance étroite du patient par l'entourage, le médecin traitant et le psychiatre.
 - Précaution d'emploi avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques.
 - Déconseillé à la femme enceinte ou allaitante.
- Surdosage :

En cas de surdosage se traduisant par une somnolence plus importante hypotension et troubles extra-pyramidaux, il faudra :

- Hospitaliser la personne.
- Surveiller les fonctions vitales.
- Lavage gastrique ou charbon actif.

2.3.3.2 L'Olanzapine et la Quétiapine

- Présentation et mode d'action

L'Olanzapine regroupée dans les spécialités Zyprexa® comprimé dosé à 2.5, 5, 7.5 et 10mg et Zyprexavelotab® en comprimé orodispersible 5 et 10mg. (La forme injectable est utilisée dans les cas de schizophrénie et trouble bipolaire grave)

La posologie est variable de 2,5mg à 20mg /J en 1 prise.

La Quétiapine présente dans la spécialité Xeroquel® en comprimé LP de 50, 300 et 400mg. Sa posologie progressive peut atteindre 800mg /j en 1 prise.

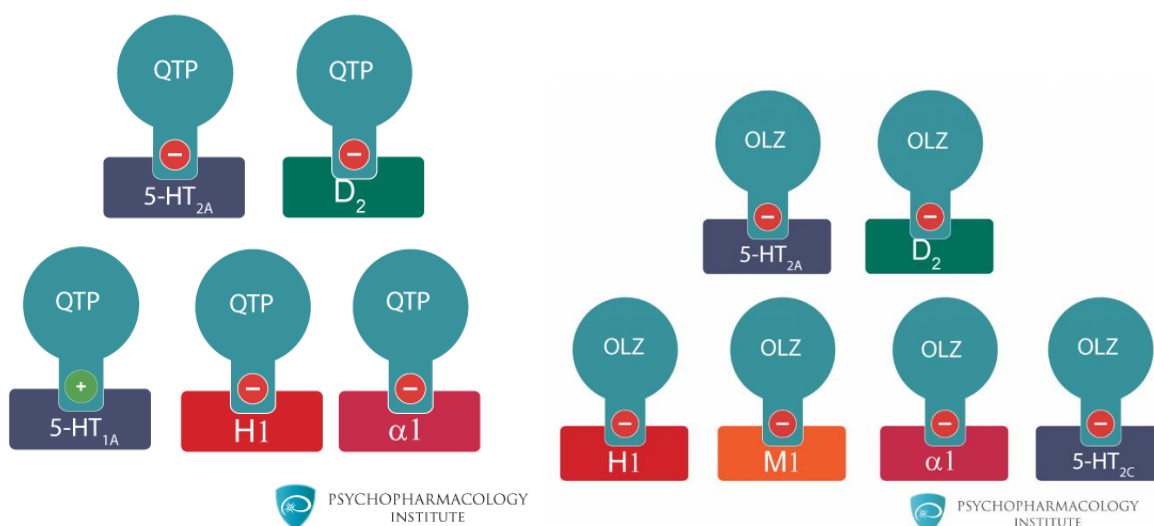
Ces médicaments étant sur liste 1, ils peuvent être prescrits par tout médecin généraliste ou spécialiste en psychiatrie pour les indications suivantes :

- Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères (que ce soit du patient bipolaire ou schizophrène).
- Prévention des récurrences dans le cadre des patients bipolaires ayant déjà répondu positivement à cette molécule.

L'Olanzapine agit comme :

- Antagoniste des récepteurs D1, D2, D3 et D4 à la dopamine.
- Antagoniste des récepteurs 5HT2A, 2C et 5HT3 à la sérotonine.
- Antagoniste des récepteurs histaminique H1 et adrénergique α .

La Quétiapine quant à elle agit sur les récepteurs spécifiques de cette classe mais également comme agoniste partiel sur les récepteurs 5HT1A (72,73) :



- Effets indésirables :

- Au niveau métabolique avec une prise de poids (plus faible que NL1), augmentation des paramètres du bilan lipidique.
- Au niveau SNC avec de la somnolence, vertiges, céphalées.
- Au niveau anticholinergique avec mydriase, tachycardie, rétention urinaire, constipation, sécheresse buccale.
- Au niveau cardiovasculaire avec de l'hypertension, allongement espace QT et risque torsadogène augmenté.
- Plus rarement le syndrome pseudo parkinsonien.
- Au niveau sexuel avec une diminution fonction érectile et baisse de la libido
- Au niveau endocrinien avec augmentation de la prolactinémie ayant comme répercussion une augmentation du volume mammaire et galactorrhée.
- Voici un récapitulatif des effets indésirables :

	↑ PROL	↓ SEX	↑ Poids	Diabète	↑ QT	Synd. EP	Autres effets secondaires
Halopéridol	++	++	+	+	+	++	
Risperidone	+++	++	++	+	+	+++	
Clozapine	+/-	+	++++	+++	+	0	Agranulocytose
Olanzapine	+/-	+	++++	+++	+	+	Syndrome métabolique
Quétiapine	+/-	+/-	+++	++	+/-	+/-	
Aripiprazole	-	+/-	+/-	-		+/-	Akathisie
Ziprasidone	-	+/-	+/-	+/-	++	+	Torsades de pointe

- Surveillance et contre-indications :

- La prise d'alcool augmentant la sédation est déconseillée.
- La grossesse et l'allaitement sont déconseillés.
- Les traitements seront contre indiqués si la personne souffre de glaucome angle fermé, pathologie cardiovasculaire grave (ou antécédant), HBP ou syndrome occlusif.
- Le tabac diminue de 20% le temps d'élimination de l'Olanzapine (augmentation de la toxicité).
- Surveillance avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques.
- Surveillance avec bilan complet du poids, IMC, tour de taille, taux glycémie et cholestérol, ECG

Tableau récapitulatif surveillance (74)

	Clozapine (Léponex)	Olanzapine (Zyprexa)	Risperidone (Risperdal)	Quiétapine (Seroquel)	Amisulpride (Solian)	Aripiprazole (Abilify)	Zuclopenthixol (Clopixol)
Glycémie	0, 3, 6 mois et 1 x/année	0, 3, 6 mois et 1 x/année	0, 3, 6 mois et 1 x/année	0, 3, 6 mois et 1 x/année	0, 3, 6 mois et 1 x/année	0, 3, 6 mois et 1 x/année	0, 3, 6 mois et 1 x/année
Insuline	A suivre selon clinique et facteurs de risque	A suivre selon clinique et facteurs de risque	A suivre selon clinique et facteurs de risque	A suivre selon clinique et facteurs de risque	A suivre selon clinique et facteurs de risque	A suivre selon clinique et facteurs de risque	A suivre selon clinique et facteurs de risque
Hémato	1 x/semaine pendant 18 semaines puis 1 x/ mois et 1 mois après l'arrêt	Initiale puis 1 x/année	Initiale puis 1 x/année	Initiale puis 1 x/année	Initiale puis 1 x/année	Initiale puis 1 x/année	Initiale puis 1 x/année
Lipides	0, 3, 6 mois et 1 x/année	0, 3, 6 mois et 1 x/année	0, 3, 6 mois et 1 x/année	0, 3, 6 mois et 1 x/année	0, 3, 6 mois et 1 x/année	0, 3, 6 mois et 1 x/année	0, 3, 6 mois et 1 x/année
Fonction rénale	Initiale et 1 x année	Initiale et 1 x année	Initiale et 1 x année	Initiale et 1 x année	Initiale et 1 x année	Initiale et 1 x année	Initiale et 1 x année
Tests hépatiques	0, 3, 6 mois et 1 x/année	0, 3, 6 mois et 1 x/année	0, 3, 6 mois et 1 x/année	0, 3, 6 mois et 1 x/année	0, 3, 6 mois et 1 x/année	0, 3, 6 mois et 1 x/année	0, 3, 6 mois et 1 x/année
TSH	Initiale	Initiale	Initiale	Initiale et à 12 mois	Initiale	Initiale	Initiale
Prolactine	En cas de symptômes	En cas de symptômes	En cas de symptômes	En cas de symptômes	En cas de symptômes	En cas de symptômes	En cas de symptômes

- Surdosage :

En cas de surdosage se traduisant par une somnolence plus importante hypotension et troubles extra-pyramidaux, il faudra :

- Hospitaliser la personne.
- Surveiller les fonctions vitales.
- Lavage gastrique ou charbon actif.

2.3.3.3 La Rispéridone

- Présentation et mode d'action :

La Rispéridone regroupée dans 3 formes Risperdal® en comprimé pelliculé de 1, 2 et 4mg et sous forme buvable 1mg/ml ainsi Risperdaloro® en comprimé orodispersible de 0.5, 1, 2, 3 et 4 mg.

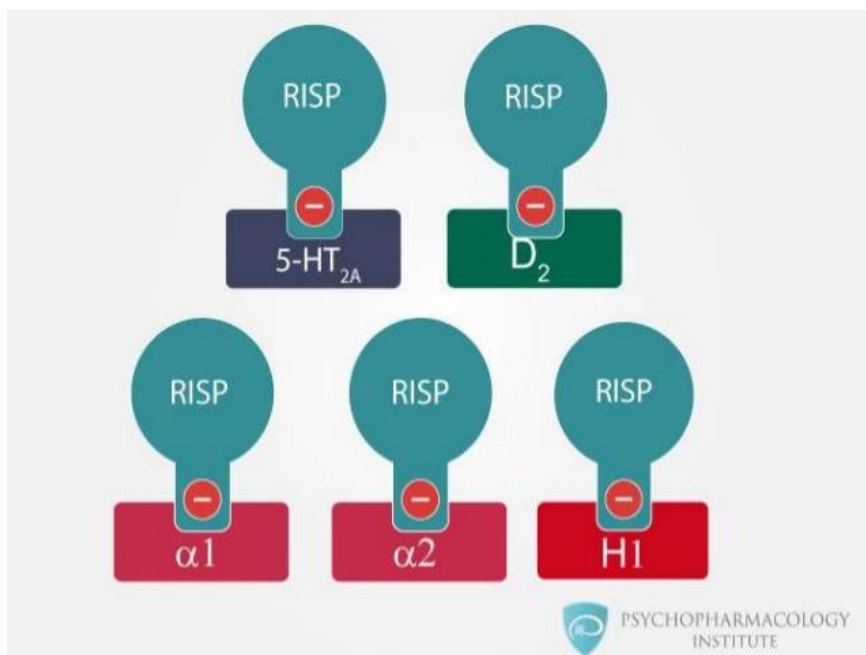
Il est indiqué entre autres dans :

- Les épisodes maniaques modérés à sévères, associés aux troubles bipolaires.

Dans ce cas la posologie débute à 2mg en 1 prise/j et augmentera par palier de 1mg/j avec intervalle de 24h minimum jusqu'à stabilité et maximum 16mg/j.

Cette molécule agit avec le même mode que sa classe mais avec (75) :

- Une action antagoniste puissante des récepteurs 5HT_{2C}
- Une liaison aux récepteurs adrénergiques α 1, α 2
- Une liaison aux récepteurs histaminiques H1.



- On retrouve des effets indésirables (76) :

- Au niveau pulmonaire et ORL avec des infections plus fréquentes jusqu'au pneumonie ou la grippe.
- Au niveau métabolique avec une prise de poids, augmentation des valeurs bilan bio, diabète, hyperglycémie, cholestérol.
- Au niveau SNC et locomoteur avec le syndrome pseudo parkinsonien (tremblement, rigidité musculaire et akinésie), akathisie (impatiences, fourmillements).
- Au niveau cardiovasculaire avec de l'hypertension allongement du QT.

- Au niveau oculaire avec un syndrome de l'iris hypotonique en pré opératoire cataracte, vision trouble, conjonctivite.
- Au niveau sexuel avec une diminution fonction érectile et baisse de la libido.
- Pas d'effets anticholinergiques pour cette molécule d'où le fait qu'elle soit souvent prescrite.

Voici un autre tableau récapitulatif des effets indésirables par rapport à l'action des médicaments et les différents récepteurs (76) :

Les antipsychotiques atypiques : effets secondaires

	Aripiprazole Abilify	Olanzapine Zyprexa	Risperidone Risperdal	Quetiapine Séroquel	Clozapine Léponex	Haloperidol Haldol
D ₂	0,45 +++	11	4 ++	160	126	0,7 +++
5-HT _{1A}	4.4	>7100	210	>830	875	2600
5-HT _{2A}	3.4 ++	4 ++	0.6 +++	295	16	45
5-HT _{2C}	15	23 ++	25	1500	16	1500
α ₁	57	19 +	0.7 +++	7 ++	7 ++	6
H ₁	61	7 +++	20 +	11 ++	6 +++	440
M ₁	>10,000	1.9 +++	>10,000	120 ++	1.9 +++	>1500

? Troubles métaboliques ?
Hypotension, vertiges, somnolence
Somnolence, poids
Somnolence, Constipation, Bouche sèche

*all values are reported as K_i (nM) – results from molecular pharmacology studies.
Deleon, clinical therapeutics/vol 26:5,2004
Essential Psychopharmacology of antipsychotics and mood stabilizers, Stahl SM.; Cambridge University Press 2002

- Surveillance et contre-indications (cf tableaux précédents) :

- Ce médicament est contre indiqué en cas d'hypersensibilité, d'allaitement, de grossesse et phénylcétonurie (forme orodispersible).
- Surveillance avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques.
- Surveillance avec bilan complet du poids, IMC, tour de taille, taux glycémie et cholestérol, ECG.

- Surdosage :

Le surdosage peut provoquer une somnolence, une hypotension ainsi que des troubles pseudo-parkinsoniens.

Il conviendra donc d'hospitaliser la personne, maintenir les fonctions vitales et arrêter le traitement.

Les problèmes cardiovasculaires (surtout l'allongement de l'espace QT) persistent.

2.3.4 Les Benzodiazépines et apparentés

(19)

Les Benzodiazépines listées ci-dessous et étant utilisées en plus du traitement de base, mais n'ayant pas de réelles indications pour les troubles bipolaires ou les addictions, ne seront traitées que brièvement.

Classes pharmacologiques	Principes actifs	Spécialités	Formes galéniques et dosages
Benzodiazépines et apparentés	Nitrazépam	Mogadon®	Comprimé sécable 5mg
	Lormétazépam	Noctamide®	Comprimé sécable 1 et 2 mg
	Loprazolam	Havlane®	Comprimé sécable 1mg
	Alprazolam	Xanax®	Comprimé sécable 0.25,0.5mg
	Bromazepam	Lexomil®	Comprimé quadri sécable 6mg
	Diazepam	Valium®	Comprimé sécable 2,5 et 10mg Solution buvable 1% Solution injectable 10mg/2ml
	Lorazepam	Temesta®	Comprimé sécable 1 et 2,5mg
	Nordazepam	Nordaz®	Comprimé sécable 7,5mg Comprimé quadri sécable 15mg
	Oxazepam	Seresta®	Comprimé sécable 10, 50mg
	Prazepam	Lysanxia®	Comprimé sécable 10 et 40mg Solution buvable 0,5 mg/gtte
	Clorazépate	Tranxene®	Gélule 5, 10 et 20 mg Solution injectable 20 mg/2ml et 50 mg/2,5ml
	Loflazepate	Victan®	Comprimé sécable 2 mg
	Clotiazepam	Veratran®	Comprimé sécable 5 et 10mg
	Hydroxyzine	Atarax®	Comprimé sécable 25mg Solution buvable 2 mg/ml
	Zopiclone	Imovane®	Comprimé sécable 3,75et 7,5mg
Zolpidem	Stilnox®	Comprimé sécable 10mg	

- Présentation et mode d'action :

Les Benzodiazépines et leurs apparentés sont présentes sous diverses formes, que ce soient en comprimés, LP, sublinguaux ou injectables.

Ces molécules séparées en 2 classes, les anxiolytiques et les hypnotiques, ont des modalités de prescriptions différentes.

Les anxiolytiques peuvent être prescrits pendant 1 mois, renouvelable 2 fois (12 semaines), tandis que les hypnotiques seront délivrés pour 4 semaines maximum.

Il faudra stipuler que le Stilnox® et le Tranxene® (à partir du dosage 20 mg) sont assimilés aux stupéfiants.

Ils seront délivrables **uniquement** sur ordonnances sécurisées, écrites en toutes lettres avec le carré en bas à droite et le nombre de spécialités prescrites. Aucun chevauchement n'est possible sauf mention du prescripteur.

- Les Benzodiazépines se regroupent sur 5 propriétés :

- Myorelaxantes.
- Anti-convulsivantes.
- Anxiolytiques.
- Amnésiantes.
- Sédatives

- Le mécanisme commun :

- Agoniste gaba A induit l'ouverture des canaux chlores inhibiteurs comme résumé dans le schéma ci-dessous (67).

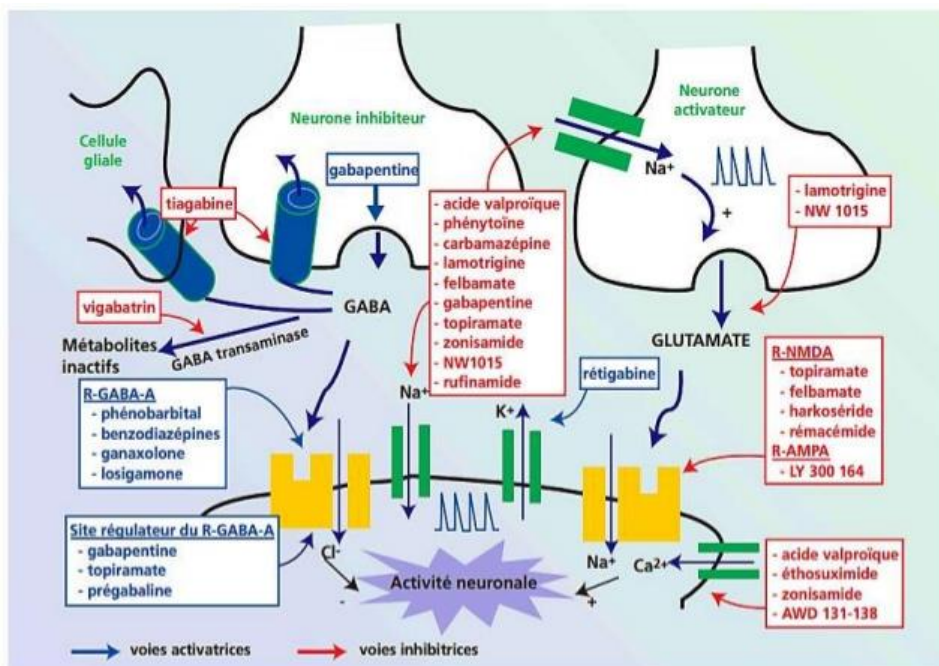


Figure 1. Cibles d'action moléculaires des différentes générations d'antiépileptiques sur la voie inhibitrice GABA-ergique et la voie activatrice glutamatergique.

- Les indications pour les Benzodiazépines :
 - Traitement symptomatique des manifestations anxieuses et/ou invalidantes :
 - En association aux antidépresseurs (en traitement d'attaque) dans le traitement des troubles anxieux ou d'un épisode dépressif caractérisé.
 - En association à un thymorégulateur ou un antipsychotique au cours d'un épisode psychotique aigu ou maniaque, avec forte composante anxieuse.
 - Traitement préventif du délirium tremens et d'autres manifestations du sevrage alcoolique (anxiolytiques).
 - Traitement des troubles du sommeil (hypnotiques).
 - Traitement des symptômes extrapyramidaux iatrogènes.
 - Autres : traitement de la douleur chronique, de l'épilepsie, spasmes musculaires, prémédication de l'anesthésie....
- Effets indésirables :
 - Sédation, somnolence, vertiges, diminution du temps de réaction.
 - Réactions paradoxales avec insomnie, irritabilité.
 - Amnésies rétrogrades possibles, hallucinations, confusions.
 - Dépressions respiratoires.
 - Faiblesse musculaire, risque de chute (sujet âgé).
 - Accoutumance, syndrome sevrage.
- Aux vues de ces effets indésirables, il faut préciser les contre-indications :
 - L'insuffisance respiratoire sévère.
 - Le syndrome d'apnée du sommeil
 - Les myasthénies
 - L'insuffisance hépatique grave ; pour la forme modérée, il faudra diminuer le traitement de moitié pour les hypnotiques. Concernant les anxiolytiques, il faudra utiliser les demi-vies courtes comme l'Oxazepam.
 - Grossesse, allaitement, alcool, autres médicaments sédatifs sont déconseillés.
- Surveillances :
 - Hépatique.
 - Capacité respiratoire et pathologies l'aggravant.
 - Arrêt du traitement en palier.
- Le Surdosage en Benzodiazépine se traduit par :
 - Une détresse respiratoire, un coma profond, hyporéflexie.

Dans ce cas, une hospitalisation sera nécessaire pour administrer l'Anexate® ou Flumazenil l'antidote des Benzodiazépines.

2.3.5 Les anti-dépresseurs

_(19)

- Présentation et mode d'action :

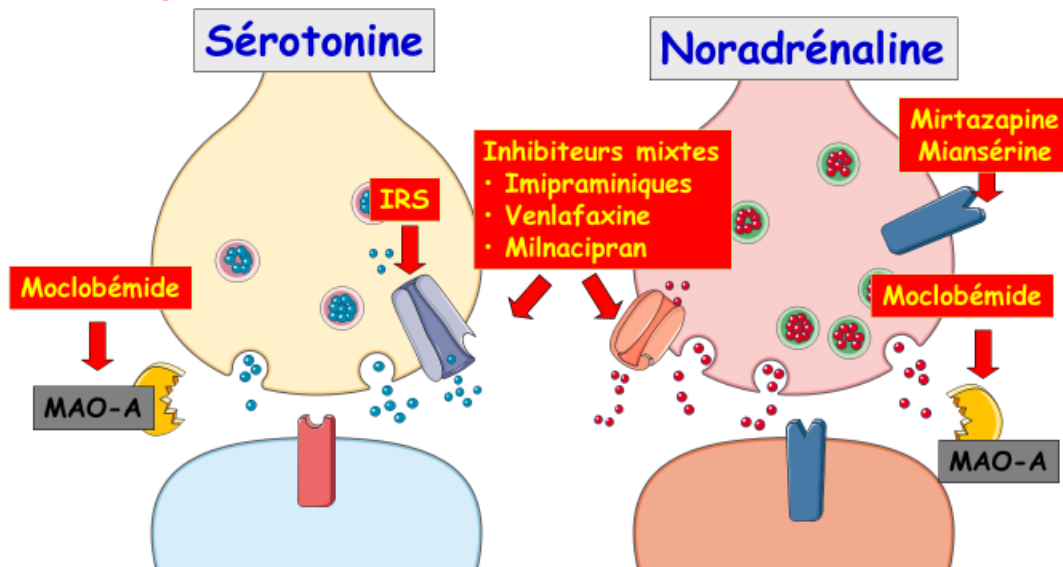
Les antidépresseurs sont divisés en 5 sous familles classées selon les modes d'actions résumés ci-dessous :

Classes pharmacologiques	Principes actifs	Spécialités	Formes galéniques et dosages
Antidépresseurs Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRSS)	Citalopram	Seropram®	Comprimé sécable 20mg Solution buvable 40mg/ml
	Escitalopram	Seroplex®	Comprimé sécable 5,10,15,20mg Solution buvable 20mg/ml
	Fluoxétine	Prozac®	Comprimé sécable 20mg, gélule 20mg Solution buvable 20mg/5ml
	Paroxétine	Deroxat®	Comprimé sécable 20mg Solution buvable 20mg/10ml
	Sertraline	Zoloft®	Gélule 25 et 50mg
	Vortioxétine	Brintellix®	Comprimé 5, 10, 15 et 20mg
Antidépresseurs Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et noradrénaline (IRSNA)	Duloxétine	Cymbalta®	Gélule 30 et 60mg
	Milnacipran	Ixel®	Gélule 25 et 50mg
	Venlafaxine	Effexor®	Gélule LP 37,5 et 75mg
Antidépresseurs Tricycliques ou imipraminiques	Imipramine	Tofranil®	Comprimé 10 et 25mg
	Clomipramine	Anafranil®	Comprimé 10,25 et 75mg
	Amitriptyline	Laroxyl®	Comprimé 25 et 50mg Solution buvable 40 mg/ml Solution IV 50mg/2ml
	Trimipramine	Surmontil®	Comprimé sécable 25 et 100mg Solution buvable 4%
	Amoxapine	Defanyl®	Comprimé sécable 50 et 100 mg
	Dosulépine	Prothiaden®	Comprimé de 75mg, gélule 25mg
	Doxépine	Quitaxon®	Comprimé de 10mg et 50mg
	Maprotiline	Ludiomil®	Comprimé de 25 et 75 mg
Antidépresseurs sérotoninergiques spécifiques et noradrénergiques (NASSA)	Miansérine	Athymil®	Comprimé sécable 10 30 60mg
	Mirtazapine	Norset®	Comprimé 15mg

Antidépresseur inhibiteur de la mono amine oxydase A (IMAOA)	Ipronazide	Marsilid®	Comprimé 50 mg
--	------------	-----------	----------------

Leurs modes d'actions sont les suivants:

Principaux mécanismes d'action



Délai d'action = 15 jours à 3 semaines +++

- Les IRS inhibent la recapture de la sérotonine.
- Les IRSNA inhibent la recapture de la sérotonine et noradrénaline.
- Les Imipraminiques inhibent la recapture de la sérotonine et/ou de la noradrénaline.
- Les IMAO A inhibent la monoamine oxydase A.
- Les NASSA antagonisent les récepteurs alpha 2 responsables d'une augmentation de la transmission sérotoninergique et noradrénergique.

Nombreuses indications sont observées :

- Traitement des épisodes dépressifs caractérisés, d'intensités modérées à sévères, dans le cadre d'un trouble dépressif isolé, récurrent, persistant ou dans le cadre d'un trouble bipolaire type 1 ou 2 (en bithérapie avec un thymorégulateur obligatoirement).
- Traitement préventif des rechutes dépressives et préventif des récurrences dépressives.
- Traitement des troubles anxieux.
- Traitement de certains troubles du sommeil (narcolepsie, énurésie).
- Douleurs neuropathiques (fibromyalgie, douleur diabétique, zostériennes...).

- Effets indésirables et contre-indications :

On peut regrouper sous 4 principaux types d'effets indésirables :

- **Les effets anticholinergiques** : sécheresse buccale, mydriase, trouble accommodation, constipation, dysurie, rétentions fécale et urinaire.
- **Effets adrénurgiques et noradrénurgiques** : hypotension orthostatique, vertige, tachycardie, arythmie, hypertension artérielle.
- **Les effets sérotoninergiques (syndrome sérotoninergique)** : Diarrhée, sueurs hyperthermie, frissons, myoclonie, tremblement hyperréflexie, confusion.
- **Les effets psychiatriques** : levée de l'inhibition suicidaire (commun à tous).

Ainsi que, contre-indications absolues liées aux effets comme :

- Le glaucome à angle fermé, l'hypertrophie prostatique, les troubles cardiovasculaires, les rétentions urinaires et occlusions intestinales liés **aux effets anticholinergiques**.
- Association médicaments sérotoninergiques et ou adrénurgiques, arythmies liées **aux effets adrénurgiques et noradrénurgiques**.
- L'alimentation riche en tyramine.
- Insuffisance hépatique.
- Association avec IMAO non sélectif.
- Aliment riche en tyramine.

Voici le tableau récapitulatif :

	Imipraminique	IMAO	IRS	IRNSA	NASSA
Effets indésirables					
Anti-cholinergique	+	+	-	+	-
Nor-adrénurgique	+	+ (crise hypertensive si aliment riche tyramine)	-	+	+
Séro- toninergiques	+	+	+	+	+
Prise de poids	+			+	+
Elévation transaminase		+	+	+	+
Sédation					+

2.3.6 Les sismothérapies

(3,19,58,77–80)

Dans certains cas plus sévères, les traitements pharmacologiques peuvent être dépassés. Il faudra utiliser des séances d'électro-convulsivothérapie (sismothérapie).

- **Présentation et mode d'action :**

La sismothérapie ou électroconvulsivothérapie (ECT), est un traitement basé sur l'induction par le biais de chocs électriques, de crises épileptiques courtes et contrôlées.

Elle sera indiquée en 2^{ème} intention dans les troubles bipolaires résistants.

Un consentement éclairé du patient est obligatoire. La sismothérapie se déroule par série de « cures » hospitalières, pluri-hebdomadaires puis espacées dès l'amélioration. En général 6 à 12 séances sont nécessaires.

Les appareils délivrent, des stimulations électriques par impulsions via des électrodes. Il en résulte une crise convulsive généralisée courte et spontanément résolutive.

- **Bilan pré thérapeutique :**

- Bilan sanguin avec (NFS, ionogramme, glycémie, hépatique).
- ECG, EEG, TDM cérébrale (détection hypertension intracrânienne), radiographie thoracique.

- **Plusieurs contre-indications et précaution emploi :**

Plusieurs contre-indications sont à noter comme :

- **L'hypertension intracrânienne.** (Absolue)
- Arythmie, AVC, IDM, décollement rétinien, ostéoporose sévère, trouble de l'hémostase, épilepsie. (Relatives)

Il faudra néanmoins arrêter quelques traitements au préalable :

- Les Benzodiazépines (anti-convulsivantes).
- Les thymorégulateurs antiépileptiques (Carbamazépine, Divalproate...).
- Le Lithium avec le risque majoré de syndrome confusionnel.

- **Evolutions :**

Deux évolutions possibles :

- Guérison et arrêt de l'ECT puis relais par un traitement pharmacologique.
- Nécessité de poursuivre des cures mensuelles (entretien).

2.4 Le cas particulier de la prise en charge des addictions notamment : l'alcoolodépendance

Les troubles bipolaires sont impactés par les addictions et majoritairement par l'alcoolodépendance.

2.4.1 Epidémiologie

2.4.1.1 Les addictions en France

(81–84)

Pour mieux comprendre cette épidémiologie, il faut préciser les différents types d'utilisateurs et bien que le tabac et l'alcool soient des drogues, elles sont réglementées mais légales.

- Les différents types d'utilisateurs :
 - Expérimentation : au moins un usage au cours de la vie (cet indicateur sert principalement à mesurer la diffusion d'un produit dans la population).
 - Usage dans l'année (ou usage actuel) : consommation au moins une fois dans l'année ; cela inclut les personnes consommant de temps en temps.
 - Usage régulier : au moins trois consommations d'alcool dans la semaine, tabac quotidien et consommation de cannabis au moins 10 fois au cours du mois ou 120 fois dans l'année.

Tableau 1 - Estimation du nombre de consommateurs de substances psychoactives en France métropolitaine parmi les 11-75 ans

	Produits illicites				Produits licites	
	Cannabis	Cocaïne	Ecstasy	Héroïne	Alcool	Tabac
Expérimentateurs	17,0 M	2,2 M	1,7 M	600 000	46,9 M	38,2 M
dont usagers dans l'année	4,6 M	450 000	400 000	//	42,8 M	16,0 M
dont usagers réguliers	1,4 M	//	//	//	8,7 M	13,3 M
dont usagers quotidiens	700 000	//	//	//	4,6 M	13,3 M

Sources : Baromètre Santé 2014 (INPES), ESCAPAD 2014 (OFDT), ESPAD 2011 (OFDT), HBSC 2010 (rectorat de Toulouse)
 // : non disponible car la méthode d'enquête ne permet pas une telle estimation.

Tableau 2 - Expérimentation des substances psychoactives suivant l'âge et le sexe parmi les personnes de 18-64 ans (en %)

	Ensemble 2014	18-25 ans	26-34 ans	35-44 ans	45-54 ans	55-64 ans	Hommes	Femmes
<i>Effectifs</i>	n = 13 039	n = 1 809	n = 2 271	n = 3 021	n = 3 048	n = 2 890	n = 6 127	n = 6 912
Alcool	95	92	93	95	97	98	97	94
Tabac	82	79	82	81	83	83	86	78
Cannabis	42	54	59	47	35	19	50	33
Poppers	7,3	11,7	11,5	8,2	5,7	1,1	9,9	4,7
Cocaïne	5,6	7,1	10,2	6,4	4,2	1,4	8,3	3,1
Champignons hallucinogènes	4,8	6,6	8,4	5,4	3,2	1,3	6,8	2,8
MDMA/ecstasy	4,3	7,0	8,4	5,3	1,9	0,2	6,1	2,5
Colles et solvants	2,2	2,5	2,5	2,8	2,9	0,5	3,1	1,4
LSD	2,6	3,3	3,9	3,1	2,1	1,2	4,2	1,2
Amphétamines	2,3	2,9	3,6	2,2	1,8	1,3	3,4	1,3
Héroïne	1,5	1,3	1,8	1,7	2,2	0,6	2,5	0,6

Source : Baromètre santé 2014, INPES, exploitation OFDT

Consommations régulières d'alcool et de cannabis et quotidiennes de tabac suivant l'âge et le sexe parmi les personnes âgées de 18 à 64 ans (en %)

	Ensemble	18-25 ans	26-34 ans	35-44 ans	45-54 ans	55-64 ans	Hommes	Femmes
Alcool	17	12	14	15	17	24	26	8
Tabac	32	37	36	35	32	20	36	27
Cannabis	3	8	5	3	1	0	5	2

Source : Baromètre santé 2014, INPES, exploitation OFDT

2.4.1.2 Les troubles bipolaires et les addictions

(2-9)

Plusieurs travaux ont évalué la prévalence de l'abus de substance dans le trouble bipolaire. L'une des études épidémiologiques les plus importantes à ce jour réalisée aux Etats Unis est la National Epidemiology Survey of Alcohol and Related Conditions (NESARC). La NESARC retrouve 58 % de sujets bipolaires ayant présenté des critères d'abus ou de dépendance à l'alcool au cours de leur vie.

	Trouble bipolaire type 1 fréquence (%)	Trouble bipolaire type 2 fréquence (%)
Troubles liés aux drogues	52.3	36.5
Abus alcool	48.3	33.5
Alcool-dépendance	31.1	17.2
Abus drogues	31.9	17.1
Pharmacodépendance	23.8	8.1

Les patients souffrant d'une addiction comorbide sont plus fréquemment hospitalisés, ont un risque suicidaire augmenté, mais également une compliance à la prise en charge médicamenteuse et psycho-thérapeutique moins bonne que les patients souffrant de troubles bipolaires non comorbides.

La consommation de toxiques constitue le premier facteur prédictif d'une mauvaise compliance au traitement dans le trouble bipolaire.

Ainsi, l'impact de la consommation d'alcool sur le trouble est complexe, et diffère probablement en fonction du sous-groupe clinique de trouble thymique, c'est-à-dire selon son caractère primaire ou secondaire à l'addiction.

Une enquête ECA (Epidemiological Catchment Area) (NMH 2000) sur 20291 personnes enquêtées nous montre :

- Prévalence sur une vie entière des troubles liés au mésusage des substances (abus et/ou dépendance) :
 - 56.1% chez les patients bipolaires.
 - 16.7% dans la population générale.
- La prévalence sur une vie entière des troubles liés à l'abus ou à la dépendance à l'alcool serait de :
 - 43.6% chez les patients bipolaires (46.2% pour le type I et 39.2% pour le type II).
 - 13.5% dans la population générale.
- La prévalence sur une vie entière de l'alcool-dépendance chez les bipolaires de type I serait de l'ordre de 40%.

2.4.2 Les rappels sur l'addiction et alcoolodépendance

2.4.2.1 Les définitions

Nous verrons ci-dessous les différentes définitions :

- Une substance psychoactive ou « drogue » s'entend d'une substance qui, lorsqu'elle est ingérée ou administrée, altère les processus mentaux, comme les fonctions cognitives ou l'affect. L'abus de substances psychoactives se réfère à l'usage nocif ou dangereux de substances psychoactives dont l'alcool et les drogues illicites. (OMS)
- La pharmacodépendance appelée également toxicomanie ou addiction est une façon incoercible de consommer une drogue susceptible d'entraîner une dépendance physique et/ou psychique définie en 1990 par Goodman selon plusieurs critères :
 - Echecs répétés de résister à l'impulsion d'entreprendre un comportement spécifique.
 - Sentiment de tension augmentant avant de débiter le comportement.
 - Sentiment de plaisir ou de soulagement en entreprenant le comportement.
 - Sentiment de perte ou de contrôle pendant la réalisation du comportement.
 - Au moins cinq des items suivants :
 - Fréquentes préoccupations liées au comportement ou aux activités préparatoires à sa réalisation.
 - Fréquence du comportement plus importante ou sur une période de temps plus long que celle envisagée.
 - Efforts répétés pour réduire, contrôler ou arrêter le comportement.
 - Importante perte de temps passé à préparer le comportement, le réaliser ou récupérer de ses effets.
 - Réalisation fréquente du comportement lorsque des obligations occupationnelles, académiques, domestiques ou sociales doivent être accomplies.
 - D'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison du comportement.

- Poursuite du comportement malgré la connaissance de l'exacerbation de problèmes sociaux, psychologiques ou physiques persistants ou récurrents déterminés par ce comportement.
 - Tolérance : besoin d'augmenter l'intensité ou la fréquence du comportement pour obtenir l'effet désiré ou effet diminué si le comportement est suivi avec la même intensité.
 - Agitation ou irritabilité si le comportement ne peut être poursuivi.
- Certains symptômes de trouble ont persisté au moins un mois, ou sont survenus de façon répétée sur une période prolongée.
- A la notion de pharmacodépendance, il faut associer le « craving » ou dépendance psychique qui est l'expression d'un besoin majeur et incontrôlable, ou recherche compulsive de la substance ou du comportement, contre la raison et la volonté. Mais aussi la dépendance physique « syndrome de manque » avec le fait de ressentir des douleurs, sueurs, insomnies, sensation de mal être dû au manque de cette drogue.
 - On parle également de syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou du comportement avec plusieurs critères :
 - La même substance (ou une substance apparentée) est prise dans le but de soulager ou d'éviter les symptômes de sevrage.
 - La substance est souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que prévu.
 - Un désir persistant ou des efforts infructueux sont faits pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance.
 - Un temps considérable est passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets.
 - D'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation de la substance.
 - L'utilisation de la substance est poursuivie, malgré l'existence d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent, déterminé ou exacerbé.

- L'alcool-dépendance selon l'OMS :

L'addiction se caractérise donc par l'impossibilité répétée de contrôler un comportement, et la poursuite de ce dernier malgré la connaissance de conséquences négatives.

- Formule de Widmark : (85)

$$\text{Alcoolémie} = \frac{\text{alcool pur ingéré (g)}}{\text{Poids (kg)} \times \text{Vd}} \quad \begin{array}{l} \text{Vd } \text{♂} = 0,68 \\ \text{Vd } \text{♀} = 0,55 \end{array}$$

Cette formule est utilisée pour calculer la quantité d'alcool consommée selon le sexe.

D'autres facteurs jouent aussi sur l'alcoolémie comme :

- Facteurs augmentants :
 - Vacuité de l'estomac (estomac vide).
 - Médicament.
 - Degré alcoolique de la boisson.
 - Boissons gazeuses
- Facteurs diminuants :
 - Sucre, citrate.
 - Médicament (pansement gastrique).
 - Réplétion (estomac plein).
- Les doses maximales préconisées par l'OMS (27,81)

Les doses maximales sont :

- Pour l'homme à 30 g d'alcool par jour (3 verres de vin), ou 210 g par semaine
- Pour la femme les doses sont respectivement de 20 g (2 verres de vin) et de 140 g.
- Pas plus de 4 verres par occasion pour l'usage ponctuel.
- Au moins 1 jour par semaine sans consommation
- Législation (81,86,87) :

Le taux en France est de 0,5 g d'alcool/L de sang au-delà cela constitue une infraction.

Si le taux est supérieur à 0,8 g d'alcool/L de sang, cela constitue un délit plus fortement répréhensible et pouvant aller jusqu'à la prison.

La vente d'alcool est interdite au mineur.

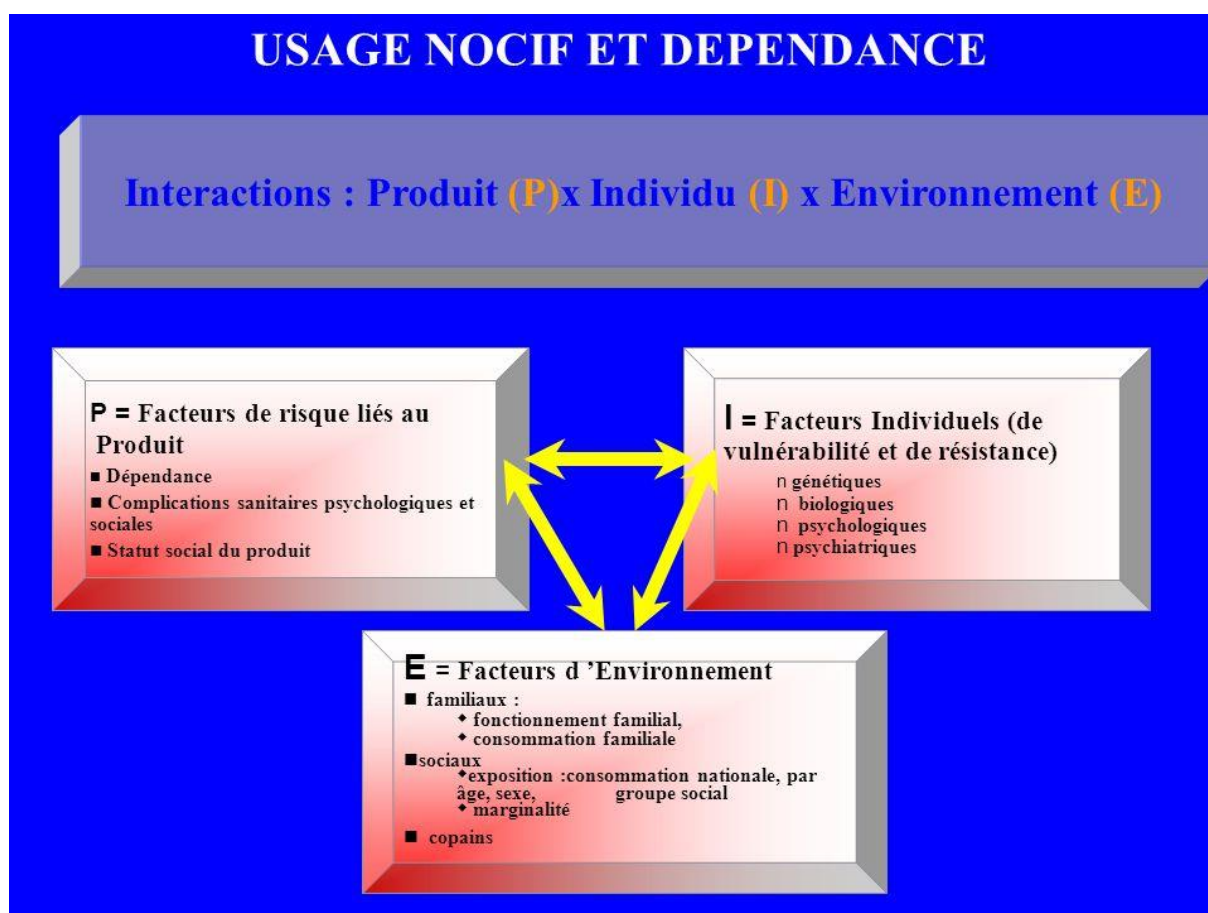
2.4.2.2 Les origines de l'alcool-dépendance

(27,88–90)

La pathologie est due à un grand nombre de facteurs comme expliqué dans le triangle Olivenstein.

Il fût utilisé en premier lieu pour les addictions mais étendu à toutes pathologies par la suite.

- Le triangle d'Olivenstein :



Ce schéma nous montre les différents aspects de la consommation :

- Les facteurs individuels propres de la personne :
 - Génétiques.
 - Biologiques.
 - Psychologiques (deuil, rupture, viols ...).
 - Psychiatriques (troubles bipolaires, schizophrénie sous-jacente, hyper activité ...).

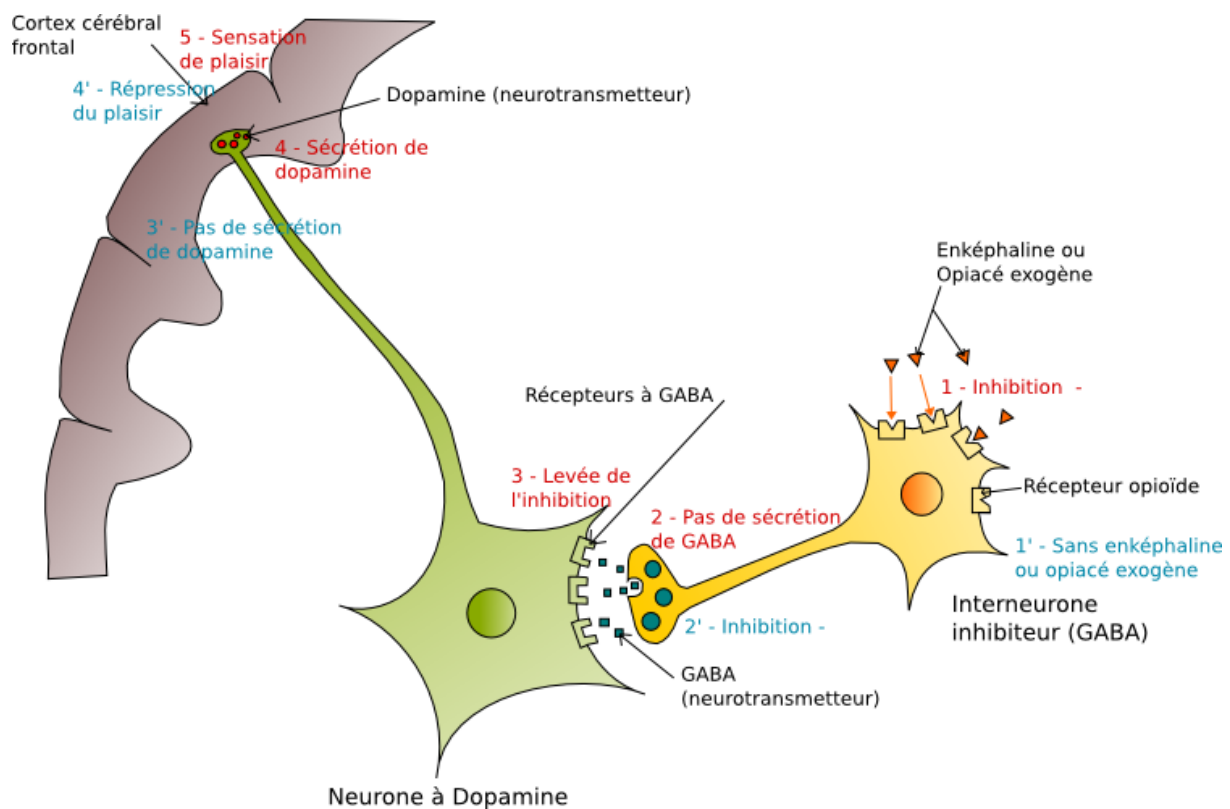
- Les facteurs environnementaux :

- Familiaux (consommation de l'entourage proche, rapport de la famille avec ce produit...).
- Sociaux (environnement, la classe sociale, les études).
- Les fréquentations (amis consommant ou incitant à la consommation, effet de groupe).

- Les facteurs liés aux produits vus précédemment :

- La dépendance physique et/ou psychique.
- Les complications sanitaires.
- Le statut de ce produit selon la loi et l'opinion publique (pour l'opinion consommer du tabac ou de l'alcool est moins grave que de l'héroïne...).

• Le système de récompense (91-96) :



En rouge sont représentés les étapes d'activation du plaisir et en bleu les inhibitions

L'alcool, comme toute autre substance addictive, agit sur le système méso-cortico- limbique en augmentant l'activité des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV). Cela induit une augmentation de la libération de dopamine vers le noyau accumbens. Ce système correspond au système de récompense. Ainsi, l'augmentation de dopamine fait office d'un leurre en introduisant une récompense.

L'augmentation du taux de dopamine dans le noyau accumbens contribue à induire la dépendance, en médiatisant les effets de renforcement positif dû à l'alcool. Voici les structures impliquées dans le système de récompense :

- L'amygdale et l'hippocampe assurent l'apprentissage et la mémorisation du conditionnement. L'amygdale est le siège des émotions. Elle contrôle les mécanismes du stress et jouerait un rôle de renforcement négatif (le sujet boit pour réduire son stress). L'hippocampe est le siège de la mémoire.
- Le noyau accumbens fait interface entre la région impliquée dans les émotions et les souvenirs et la région impliquée dans le raisonnement et la planification du mouvement.
- Le cortex orbito-frontal contrôle la motivation et évalue la pertinence des stimuli. Les stimuli associés à l'alcool sont amplifiés par rapport aux autres stimuli plaisants.
- Le cortex préfrontal et le gyrus cingulaire antérieur exercent un contrôle cognitif. Le cortex préfrontal est le siège de la réflexion, de la motivation et de l'action.

Pour résumer, le circuit mésolimbique est impliqué dans les effets de renforcement, la mémoire et les réponses conditionnées liées au craving et aux conséquences émotionnelles du manque ; le circuit méso-cortical est impliqué dans les conséquences de la prise de produit, la recherche compulsive d'alcool comme illustré dans les schémas ci-dessous (22).

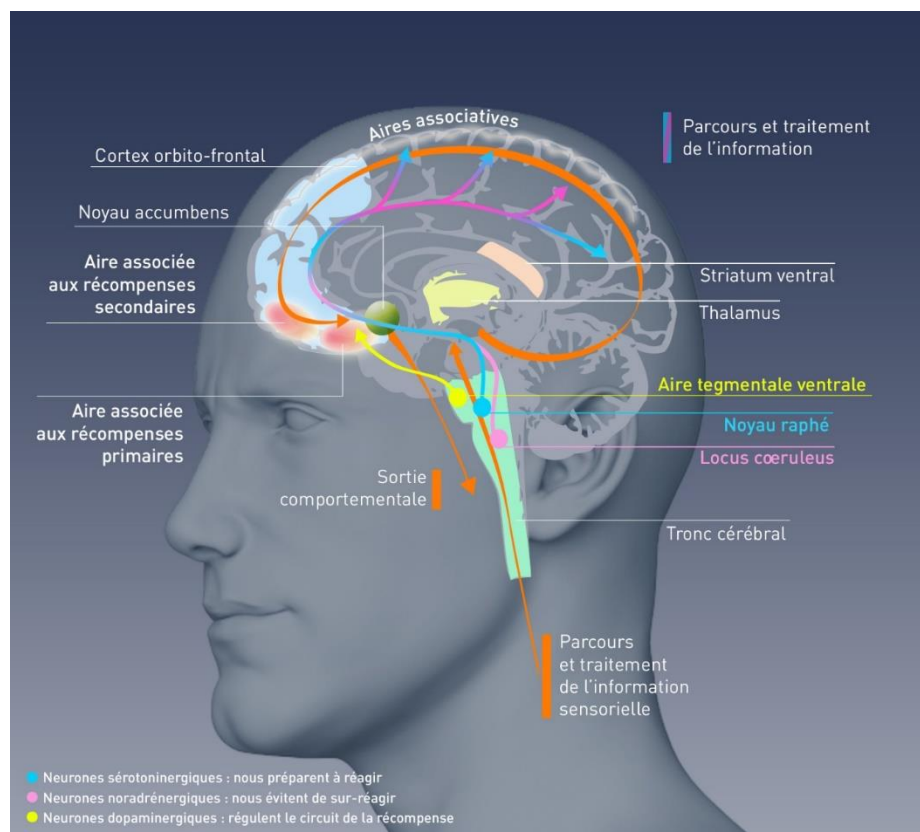
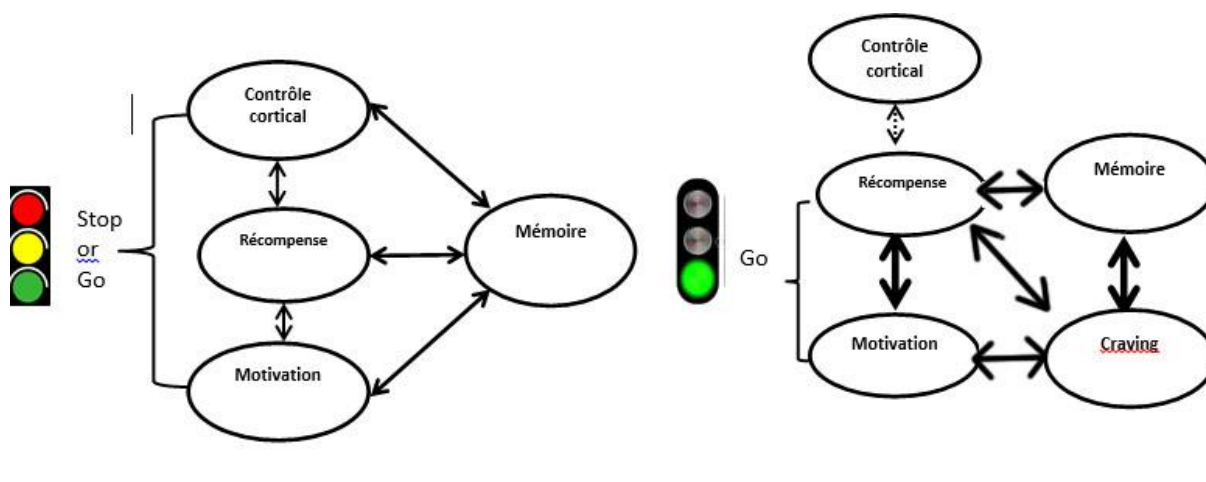


Schéma d'un cerveau non addict à gauche et addict à droite où la personne a perdu le contrôle :



- Les neurotransmetteurs :

La dopamine est le neurotransmetteur clé du système de récompense. L'alcool interfère avec de nombreux neurotransmetteurs (important dans les troubles bipolaires vu dans la 1^{ère} partie) :

- **Le GABA** est le principal neuromédiateur **inhibiteur du système nerveux central**. Il peut inhiber en particulier l'activité dopaminergique dans l'aire tegmentale ventrale et le noyau accumbens. L'alcool entraîne une diminution de la transmission Gabaergique. Il existe 2 types de récepteurs au GABA : les récepteurs GABA-A et GABA-B. Le récepteur GABA-A est le plus répandu. Il a des sites de fixation, notamment pour les Benzodiazépines, les Barbituriques, ou l'alcool. Le récepteur GABA-B est impliqué dans le circuit de la récompense.
- **Le glutamate** est le principal neurotransmetteur **excitateur du système nerveux central**. L'exposition chronique à l'alcool entraîne une hypo-activation des récepteurs au glutamate, NMDA (N-Méthyl-D Aspartate), avec une diminution de leur capacité de fixation. En réponse, le système nerveux central s'adapte par une surexpression des récepteurs NMDA. Ainsi, cette augmentation de récepteurs NMDA excitateurs active les neurones dopaminergiques se projetant de l'ATV vers le noyau accumbens.
- **La sérotonine**. L'alcool entraîne une dysrégulation de la sérotonine avec une diminution de l'activité cathécholaminergique.
- **Le système opioïde**. L'alcool augmente la sécrétion d'opioïdes endogènes.

2.4.2.3 Les effets de l'alcool

(19,77,97)

Les effets expliqués ci-dessous sont bien sûr obtenus différemment selon la corpulence, le sexe, pendant un repas, avec des boissons gazeuses et la tolérance acquise de la personne.

2.4.2.3.1 Les effets directs

Les effets directs sont variables selon la consommation

Pour plus de facilité voici une image illustrant les contenances d'alcool et la notion de verre standard (98) :



- **1 à 2 verres standard :**

- Légère tachycardie.
- Sensation de chaleur.
- Désinhibition.
- Elocution plus aisée.
- Léger effet anesthésiant.

- **À 7 verres standard :**

- Atteinte du cervelet, incoordinaion légère des mouvements.
- Temps de réaction diminué.
- Perte faible de l'odorat et du goût.
- Réduction du champ visuel (vision en tunnel).
- Perte de l'audition donc la personne parle plus fort.
- Humeur plus irritable et désagréable.
- Tendance à se surestimer et à se montrer moins critique envers soi-même.

- **8 à 14 verres standard :**

- Tous les symptômes physiques mentionnés ci-dessus s'accroissent.
- Vitesse de réaction se réduit fortement.
- Mauvaise coordination des mouvements.
- Elocution devient plus pénible.
- Erythème facial et dilatation des pupilles.
- Humeur exubérante, colérique.
- Forte désinhibition.
- Des nausées et des vomissements.

- **15 à 20 verres standard :**

- Forte perturbation sensorielle.
- Ce que l'on voit et entend arrive à peine au cerveau.
- Incoordination des mouvements.
- Risque élevé de black-out.

- **Plus de 20 verres standard :**

- La respiration et le pouls ralentissent fortement.
- Malaise jusqu'au coma, infarctus...

2.4.2.3.2 Les effets de la chronicité

Les complications sont retrouvées à plusieurs niveaux :

- **Neurologique :**

- Syndrome de sevrage
- Encéphalopathie de Gayet-Wernicke (troubles de l'équilibre, oculomoteur et syndrome confusionnel dû au manque de vit B1).
- Syndrome Korsakoff (évolution de l'encéphalopathie avec de l'anosognosie des troubles, fabulations, fausse reconnaissance et amnésie antérograde).
- Epilepsie.
- Démence alcoolique.
- Atrophie cérébelleuse.

- **Hépto-gastro-entérologie et cardiovasculaire :**

- Stéatose et cirrhose.
- Pancréatite.
- Ulcère gastro-duodéal.
- HTA et cardiomyopathie.

- **Oncologique :**

- Cancer des voies aéro-digestives supérieures.
- Carcinomes hépatiques et pancréatiques.

- **Hématologique :**

- Pancytopénie, troubles de la coagulation.

- **Génitale et obstétricale :**

- Baisse libido, impuissance, féminisation.
- Syndrome alcoolisation fœtal.

- **Psychologique :**

- Anxiété.
- Troubles dépressifs.
- Perturbation de la vie affective, du caractère, des fonctions intellectuelles.

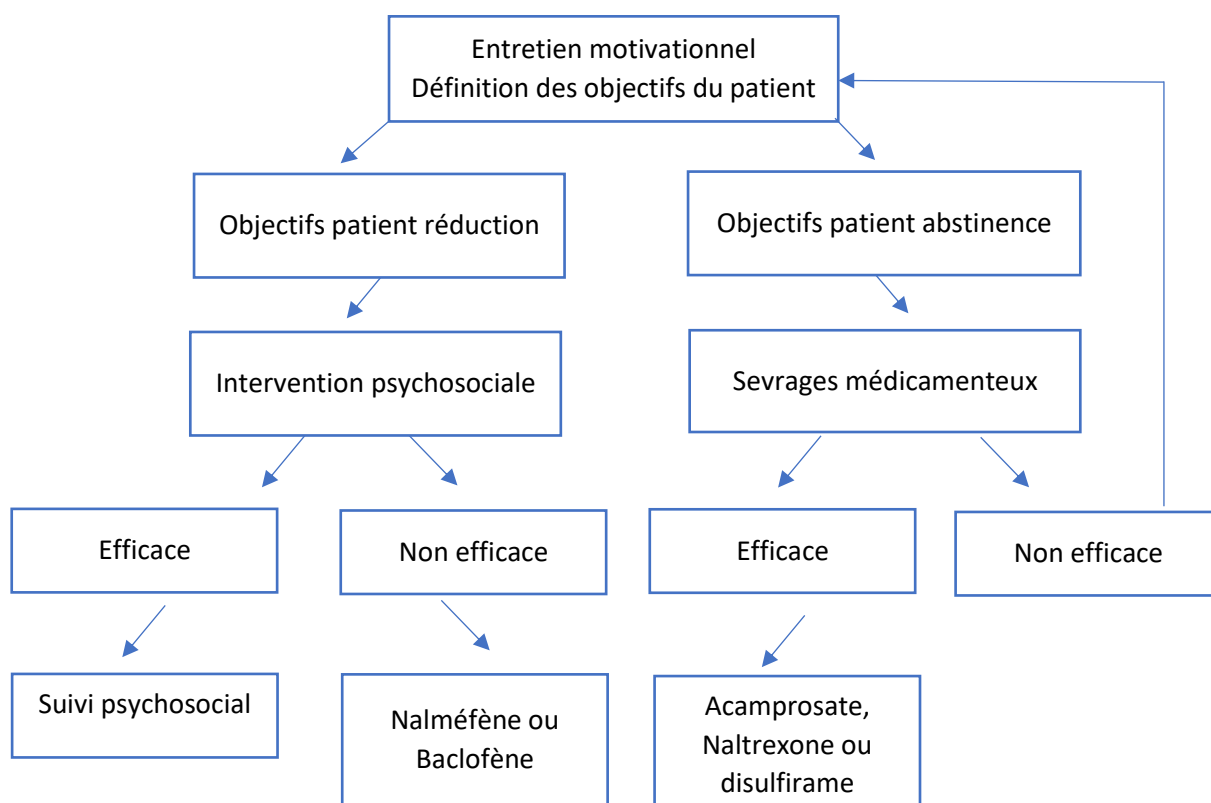
2.4.3 Les objectifs de la prise en charge

Dans la prise en charge de l'alcool, plusieurs objectifs sont fixés :

- Réduction consommation.
- Arrêt de la consommation.
- Amélioration de la qualité de vie du patient.
- Prévention des rechutes.
- Prévention des complications dues à une consommation excessive d'alcool.

2.4.4 Les stratégies de la prise en charge

(99,100)



(L'aspect psychologie des prises en charge sera traité en 2.5)

Deux aspects dans la prise en charge de l'alcool sont observés : l'abstinence ou la réduction.

2.4.4.1 La réduction

Dans le cas, où l'intervention psychosociale n'est pas suffisante et les objectifs trop difficiles à réaliser, le médecin pourra instaurer un traitement le Nalméfène (Selincro®) ou le Baclofène (Lioresal® et *Baclocur*®) indiqué tous deux dans la réduction de la consommation d'alcool.

Quelques conseils simples dans ce cadre (101):

- Diminuer jusqu'à atteindre 10 verres standards par semaine et 2 verres par jour.
- Réduire la quantité d'alcool bue à chaque occasion.
- Laisser 1 jour dans la semaine sans alcool puis augmenter dès que possible.
- Boire lentement en mangeant et alterner avec de l'eau.
- Eviter les lieux et occasions à risques au début.
- Être soutenu de l'entourage le mieux est de s'entraîner mutuellement si plusieurs personnes consomment.
- Pas d'alcool pendant la grossesse (non-dose dépendante).
- Pas d'alcool avec la conduite ou les sports à risques.
- Avec la prise de médicament et certaines pathologies.

2.4.4.2 L'abstinence

Pour l'abstinence, un sevrage médicalisé est mis en place que ce soit en ambulatoire ou hospitalisé (vu ci-après).

Si le sevrage est un échec, il faut revoir les objectifs fixés avec le patient.

Dans le cas, où le sevrage est une réussite, le médecin et le patient évalueront le besoin d'un traitement préventif pour éviter les rechutes.

Les 3 médicaments dans ce cas seront l'Acamprosate (Aotal®), la Naltrexone (Révia®), le Disulfirame (Espéral®).

2.4.5 Les différents traitements pharmacologiques

(19,27,56,102)

Quatre cibles impliquant les systèmes monoaminergiques ont été essentiellement étudiées. Il s'agit des systèmes GABA, dopaminergique, sérotoninergique et opioïde.

Beaucoup de molécules ont eu des effets prometteurs sur les expérimentations animales mais ont été moins probantes sur l'homme.

A ce jour, en France, cinq médicaments ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le maintien de l'abstinence alcoolique et la prévention de la rechute. Il y a l'Acamprosate (Aotal®), la Naltrexone (Révia®), le Disulfirame (Espéral®), le Nalméfène (Selincro®) et le Baclofène (Lioresal® et *Baclocur*®).

Plusieurs critères sont nécessaires avant le début de ces traitements :

- Réduction ou arrêt de la consommation chez les hommes consommant plus de 30 g/jour d'alcool et chez les femmes consommant plus de 20 g/jour.
- Prescription en association avec un suivi psychologique continu.

2.4.5.1 L'Acamprosate

- Présentation et mode action :

L'Acamprosate commercialisé sous le nom d'Aotal® unique forme comprimé gastro résistant dosé à 333mg.

Il est indiqué dans le maintien de l'abstinence chez le patient alcoolodépendant pendant 1 an minimum.

La posologie varie selon le poids du patient mais le traitement est à prendre pendant le repas :

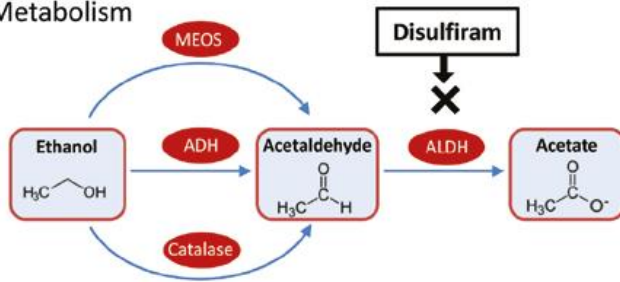
- À raison de 2 comprimés 3 fois par jour pour le patient de plus de 60Kg
- A 1 comprimé 3 fois par jours chez le moins de 60kg.

Ce médicament sur liste 2, ne possédant pas de prescription particulière, peut donc être prescrit par le médecin traitant.

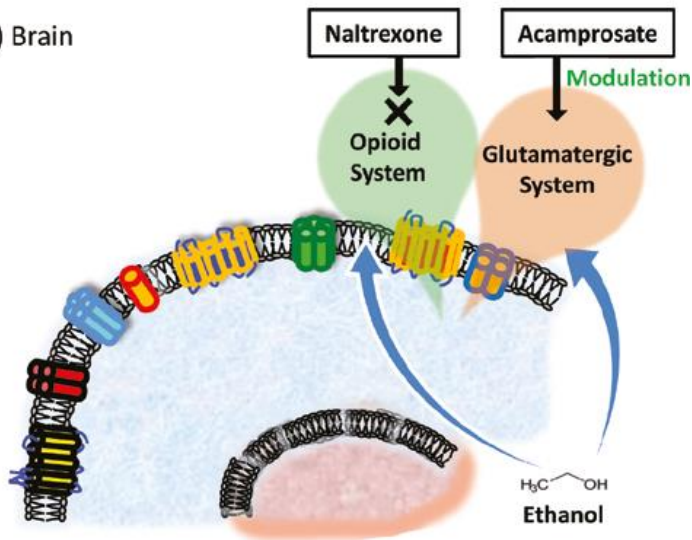
L'Acamprosate possédant une structure similaire aux GABA se voit attribué les mêmes propriétés inhibitrices du glutamate.

Le schéma (103) suivant nous montre donc cet effet régulateur (modulateur) du système glutamatergique par l'acamprosate mais aussi l'effet antagoniste aux opioïdes de la naltrexone (vu dans le 2.4.5.2) et l'effet du disulfirame inhibiteur de l'acétaldéhyde déshydrogénase (vu dans le 2.4.5.3):

a) Metabolism



b) Brain



- Les effets indésirables :

Plusieurs effets gastro intestinaux comme les diarrhées, vomissements, nausées, douleurs abdominales ainsi que de l'impuissance pouvant mettre en jeu l'arrêt du traitement si le patient n'est pas prévenu.

- Surveillance et contre-indications :

Le traitement n'est pas utilisable en cas de symptôme aigu de l'alcoolisme ou de changement humeur, il faudra donc maintenir un suivi en plus de ce traitement.

- Surdosage :

Peu d'effets indésirables en cas de surdosage à part des diarrhées, donc si le cas se présente contacter les urgences qui instaureront une surveillance et un traitement symptomatique.

2.4.5.2 La Naltrexone

- Présentation et mode action :

Naltrexone commercialisé sous le nom de Révia® se présente sous forme de comprimé dosé à 50mg.

Il est indiqué dans le maintien de l'abstinence chez le sujet alcoolodépendant à raison d'1 comprimé par jour. Il faut préciser qu'il est comme l'acamprosate instauré après sevrage de l'alcool et de tous autres opiacés.

Médicament sur liste 1, sans prescription particulière, prescriptible par le médecin généraliste.

La Naltrexone est un antagoniste des opiacés spécifique des récepteurs morphiniques, dans le cas de l'alcoolodépendance il agit comme antagoniste des récepteurs endo morphiniques limbiques responsables « du plaisir et bien être » lié à la consommation d'alcool.

- Effets indésirables :

Plusieurs effets indésirables peuvent survenir comme de l'anxiété, insomnie, troubles affectifs, vertige, tachycardie, trouble de la libido pouvant comme l'acamprosate jouer sur le suivi du traitement.

- Surveillance et contre-indications :

La Naltrexone sera contre-indiquée, si utilisation d'un traitement en cours de substitution opiacé, comme la Méthadone ou Buprénorphine.

De plus, les antalgiques morphiniques seront proscrits durant tout le temps du Révia®.

Avant le début de ce traitement, un test à la naloxone sera établi et si celui-ci revient négatif, le traitement peut commencer.

- Surdosage

Il n'a pas été observé d'autres effets indésirables en cas de surdosage, il conviendra donc d'hospitaliser la personne pour un suivi et traitement symptomatique si besoin.

2.4.5.3 Le Disulfirame

- Présentation et mode action :

Le Disulfirame commercialisé sous le nom d'Espéral® se présente sous forme de comprimé dosé à 500 mg.

Il est indiqué dans la prévention des rechutes chez le patient en sevrage alcoolodépendant, à raison d'1 comprimé le matin. Une abstinence de 24h minimum est indispensable avant le 1er comprimé.

Médicament sous liste 1, sans restriction de prescripteur, permet un suivi en ville.

Le Disulfirame provoque l'inhibition de l'acétaldéhyde déshydrogénase induisant une élévation du taux d'acétaldéhyde et une augmentation du syndrome de flush.

- Effets indésirables :

Malgré la bonne efficacité de ce traitement, celui-ci comporte de nombreux effets indésirables :

- Nausées vomissements diarrhées, goût métallique, somnolence, vertiges
- Syndrome de flush dû à la prise alcool concomitante se traduisant par des bouffées de chaleurs, érythèmes, tachycardie, hypotension.
- Trouble du rythme, pathologies cardiovasculaires.

- Surveillance et contre-indications :

Ce médicament est bien-sûr déconseillé pour les femmes enceintes et allaitante. Au vu de ses effets indésirables, il sera contre indiqué avec les hépatites sévères, insuffisances rénale et/ou respiratoire sévères, diabète, atteinte cardiovasculaire et/ou neuropsychique.

Il faudra donc passer de nombreux bilans (NFS, EEG, ECG, cardiovasculaire)

La prise de 5 nitroimidazolé (Métronidazole Secnidazole...) augmentant le flush sera déconseillée.

- Surdosage :

Un surdosage **seul** peut entraîner :

- Syndrome extrapyramidal.
- Confusion, un coma, encéphalopathie

Un surdosage **alcool disulfirame** peut entraîner :

- Un syndrome confusionnel.
- Collapsus cardiovasculaire.

Dans tous les cas une prise en charge, une surveillance hospitalière avec un traitement symptomatique doivent être instaurés.

2.4.5.4 Le Nalméfène

- Présentation et mode d'action :

Le Nalméfène commercialisé sous la spécialité Selincro® se présente sous forme de comprimé pelliculé à hauteur de 18mg.

Ce médicament est indiqué dans la réduction de la consommation d'alcool, chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation à risque élevé.

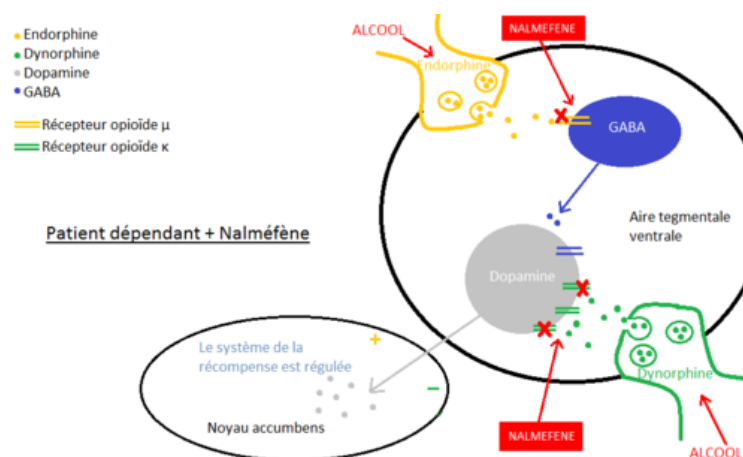
L'initiation du traitement se passe en 2 étapes :

- 1^{er} entretien : clinique du patient, niveau de dépendance à l'alcool, de consommation. Le patient notera sa consommation journalière pendant 15 jours.
- 2^{ème} entretien : si le patient a maintenu sa consommation à haut risque, le traitement sera initié à 1 cp /jour pour réduire sa consommation.

Médicament sous liste 1, sans restriction de prescripteur, permet un suivi en ville.

Le Nalméfène agit à plusieurs niveaux (voir schéma ci-dessous) :

- Activité antagoniste sur les récepteurs μ et δ aux opioïdes.
- Activité agoniste partielle sur les récepteurs κ aux opioïdes.
- Modulation des fonctions corticomésolimbiques.



- Effets indésirables :

Plusieurs effets indésirables sont présents :

- Au niveau métabolique avec : une baisse de l'appétit et une perte de poids.
- Au niveau digestif avec : des vomissements et des nausées.
- Au niveau du SNC avec : des troubles du sommeil (insomnie notamment) état confusionnel, impatience, vertiges, céphalées, baisse de la libido.
- Au niveau cardiovasculaire avec : de la tachycardie, des palpitations.

- Surveillance et contre-indications :

Plusieurs contre-indications existent pour ce médicament :

- Patient sous analgésiques opioïdes.
- Antécédent de dépendance récente aux opioïdes.
- Patient avec symptômes aigus de sevrage aux opioïdes.
- Patient avec insuffisances hépatique et/ou rénale sévère.
- Antécédent récent de syndrome de sevrage aigu à l'alcool.
- La grossesse et l'allaitement sont à déconseiller.
- Médicaments à base d'opioïde.

Les surveillances seront :

- Consommation d'alcool.
- Fonctions hépatique et rénale.
- L'automédication (médicament à base alcool ou opioïde).
- Grossesse et allaitement.

- Surdosage :

Le surdosage de cette molécule n'a pas entraîné d'autres effets indésirables. Cependant, une surveillance hospitalière et un traitement symptomatique sont requis.

2.4.5.5 Le Baclofène

(89,90,104–113)

- Présentation et mode d'action :

Le Baclofène, commercialisé sous le nom de Baclocur®, se présente sous la forme de comprimés de 40 mg avec comme posologie 80 mg maximum /jour pendant les repas.

Initialement indiqué dans les contractures spastiques, il sera étendu strictement dans :

- La réduction de la consommation d'alcool, après échec des autres traitements, chez les patients adultes ayant une forte dépendance ou consommation d'alcool accru à risque (> 60g alcool pur /jour/homme ou >40g alcool pur /jour/femme)

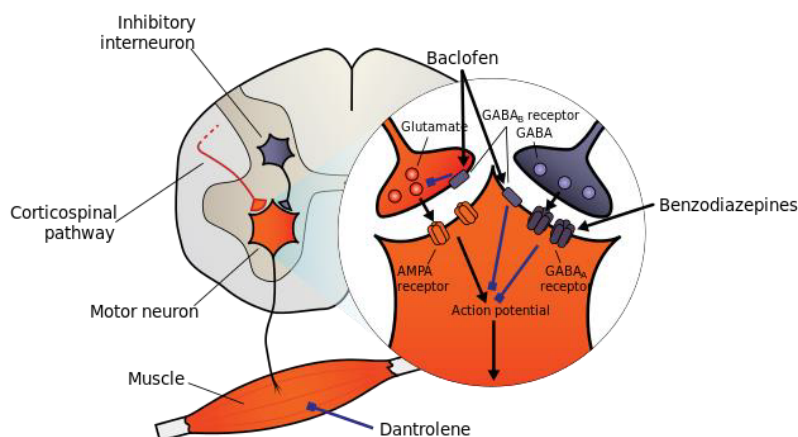
Ce médicament, étant sur liste 1, pourra être prescrit par un médecin généraliste ayant de préférence une expérience en addictologie jusque 80 mg/j.

Le Baclofène est un agoniste sélectif des récepteurs GABA-B. La stimulation de ces neurorécepteurs entraîne un :

- Effet spasmolytique.
- Effet anxiolytique.
- Effet addictolytique, notamment par une action anti craving en contrôlant la libération de dopamine.

Ce traitement sera débuté à la posologie de 15 à 20 mg en 2 à 4 prises/ jour pendant 3 jours. La dose sera augmentée de 10 mg tous les 3 jours jusqu'à obtention de la réduction de la consommation d'alcool < 40g d'alcool pur/jour/homme et 20g d'alcool pur/jour/femme.

Des récepteurs GABA-B sont présents dans l'amygdale. Le Baclofène, en activant ces récepteurs, conduit à l'inhibition de l'activité glutamatergique de l'amygdale impliquée, notamment dans la mémorisation des expériences de plaisir liées à l'alcool. L'amygdale est également impliquée dans l'anxiété. Les récepteurs GABA-B dans le noyau basolatéral de l'amygdale ont un rôle dans le contrôle des états anxieux comme illustré ci-dessous (114).



Une étude réalisée sur 1500 personnes en double aveugle nous montre qu'une légère efficacité du Baclofène comparé au placebo est observée.

De plus, cette étude réalisée également par rapport aux doses recommandées (80 mg /jour) et aux comorbidités possibles révèle une légère amélioration avec le baclofène que le placebo.

Les études Bacloville et Alpadir portent sur 320 patients alcoolodépendants répartis en 2 groupes (placebo et baclofène 180mg/j). Ils suivent une étape de titration puis d'entretien du traitement pendant 17 semaines.

Grâce à ces 2 études, le baclofène obtiendra une RTU puis une AMM dans l'alcoolodépendance

Les résultats sont les suivants :

Consommation alcool pur (en g)	Réduction		Réduction (gros buveurs)	
	Baclofène	Placebo	Baclofène	Placebo
Initial	95,5	93,6	120	120
17 semaines	40,4	49,4	30	50

Une réduction significative avec le Baclofène est observée, en revanche l'abstinence n'est pas probante 12% avec le Baclofène et 11% avec le placebo.

Ce résultat démontre bien, l'indication du Baclofène dans la réduction de la consommation d'alcool et non dans l'abstinence.

- Effets indésirables :

Quelques effets indésirables retrouvés :

- Au niveau SNC avec de la sédation, de la somnolence, des vertiges, de la confusion, des hallucinations, un état euphorique.
- Au niveau digestif avec des nausées, des vomissements, de la sécheresse buccale.
- Au niveau cardiovasculaire avec de l'hypotension, asthénie.
- Au niveau cutané avec des éruptions ou de l'hyperhidrose.
- Au niveau du métabolisme avec une augmentation de la glycémie.

- Surveillance et contre-indications :

Plusieurs surveillances, précautions d'emploi sont à préciser :

- Déconseillé aux femmes enceintes ou allaitantes.
- Risque d'augmentation de l'hypotonie musculaire avec les antidépresseurs imipraminiques.
- Risque d'aggravation de parkinson avec la prise concomitante de lévodopa.

- La conduite de véhicule ou machine doit être contrôlée avec les effets sur le SNC.
- La prise d'hypotenseur ou médicament sédatif majorent cet effet.
- Une réduction de la posologie est nécessaire à raison de :
 - Un tiers chez l'insuffisant rénale faible.
 - Moitié chez l'insuffisant rénale modéré.
 - Deux tiers chez l'insuffisant rénal sévère.
- Surdosage :

Plusieurs signes cliniques sont observables :

- Troubles de la conscience jusqu'au coma.
- Hypotonie musculaire pouvant atteindre les muscles respiratoires.
- Hallucination, convulsion, modification de l'EEG, hypotension.

Dans le cas où les symptômes sont présents il convient :

- D'hospitaliser la personne.
- D'arrêter le traitement immédiatement.
- D'éliminer le produit ingéré.
- D'instaurer un traitement symptomatique.

Tableau récapitulatif des indications des substituts alcooliques (56) :

	Aide au maintien de l'abstinence	Réduction de la consommation d'alcool
Acamprosate	x	
Naltrexone	x	
Disulfirame	x	
Nalméfène		x
Baclofène		x

2.5 La prise en charge psychologique

2.5.1 Les troubles bipolaires

(19,23,58,115–120)

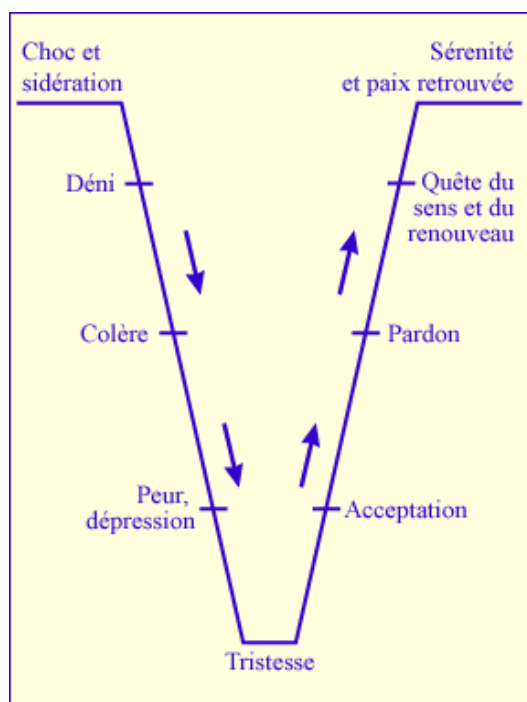
L'approche psychologique des troubles bipolaires et de l'alcool-dépendance est primordiale dans le traitement.

Beaucoup de spécialistes décrivent le cheminement de l'acceptation de la pathologie comme :

Elisabeth Kübler-Ross psychiatre et psychologue pionnière dans l'approche des soins palliatifs et l'accompagnement dans leurs pathologies, fut la 1^{ère} à formaliser les différentes étapes par lesquelles passe une personne lorsqu'elle se voit diagnostiquer une pathologie aboutissant sur la mort.

Ces différentes étapes ont ensuite été appliquées à toute forme de situation que ce soit pathologie chronique mais aussi perte de revenus, emploi, liberté...

- Voici représentée ci-dessous la courbe de l'acceptation(115) :



Il faut néanmoins préciser que ces étapes ne sont pas forcément dans cet ordre pour tous les patients et le ressenti varie en intensité et en longueur selon la personnalité.

- 1^{ère} phase le choc et la sidération :

Phase de déstabilisation intense par le diagnostic ou l'annonce de la pathologie avec laquelle il faudra vivre. Cette phase est importante pour commencer le « deuil » de son ancienne vie.

Celle-ci peut commencer uniquement quand la personne a la certitude de ce fait et n'est pas dans l'espoir (un décès dont on n'a pas la certitude que ce soit en mer, lors d'une avalanche, une disparition, un diagnostic, une période de doute sur son futur licenciement ...).

Ce genre de situation empêche le patient de faire son « deuil » et de se reconstruire et d'accepter cet évènement.

- 2^{ème} phase le déni, le refus :

Cette étape est ressentie d'autant plus intensément si l'attachement est rompu de façon soudaine et inattendue (« cela ne peut pas m'arriver », « pas à moi, pas maintenant », « c'est impossible vous vous trompez... »).

- 3^{ème} phase la colère :

Cette rancœur, ce sentiment d'injustice, d'accusation, transfert de responsabilité sur autrui (« pourquoi moi et pas un autre ? », « ce n'est pas juste »)

- 4^{ème} phase la peur :

Cette peur est pour soi ou les autres. Elle est ponctuelle ou globale, ici apparaît le problème de façon concrète : que ce soit matériel, de mobilité, d'argent, d'apparence ou regard des autres (« qu'est-ce que je vais devenir ? », « que les autres vont-ils penser de moi ? », « comment vais-je faire face ? »)

- 5^{ème} phase la tristesse :

Etape décisive et difficile car il faut affronter la réalité et accepter que le retour en arrière soit impossible, qu'il faudra faire avec cela.

- 6^{ème} phase l'acceptation :

La personne qui vit le « deuil » passe devant le « deuil » en lui-même.

- 7^{ème} phase le pardon :

Le pardon à soi-même, ne plus se laisser envahir par la culpabilité. Puis vient le pardon aux auteurs de la situation.

- 8^{ème} phase quête du sens et du renouveau :

La personne prend conscience que dans cette « nouvelle vie », elle a pu réaliser des choses impossibles auparavant (« grâce à... », « j'ai pu »).

- 9^{ème} phase la « sérénité » :

La personne a fait la paix avec ce moment de sa vie. Elle se consacre désormais au présent et à l'avenir sans pour autant ignorer le passé.

Cette étape de l'acceptation est ensuite nécessaire au besoin d'aide, d'écoute, de soutien dans le schéma suivant de Diclementé et Prochaska (vu dans la partie suivante : prise en charge psychologique de l'alcool-dépendance).

Le traitement du trouble bipolaire implique une équipe multidisciplinaire, pouvant associer autour du médecin traitant :

- Un médecin psychiatre, voire d'autres spécialistes (ex. : endocrinologue, cardiologue...).
- Un psychologue.
- Un pharmacien.
- Des infirmiers.
- Des travailleurs sociaux.
- Des aides à domicile.
- Des éducateurs.

Ces intervenants aident la personne à conserver une vie sociale et professionnelle, la plus normale possible. Dans certains cas, ils proposent aux patients de :

- Fréquenter un centre d'accueil thérapeutique.
- Participer à un atelier thérapeutique.
- Bénéficier d'une hospitalisation de jour.

Avec l'adhésion du malade, le traitement peut aussi être associé à une prise en charge psychologique, reposant par exemple sur :

- **Une psychothérapie** : il s'agit d'une thérapie de soutien, comportementale, familiale, ou encore d'une analyse.
- **Une psychoéducation** : elle consiste en des programmes d'information structurée, destinés au patient (et éventuellement à ses proches).

2.5.1.1 Les psychothérapies

(3,121–128)

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. ».

La psychothérapie, à court ou à long terme, regroupe un traitement basé sur les échanges entre un patient et son thérapeute dans une relation de confiance mutuelle.

Donc 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 et la thérapie du rythme interpersonnel et social (IPSRT).

- 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.

- 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.

- 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. 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.

2.5.1.2 L'éducation thérapeutique et rôle du pharmacien

(3,128–134)

L'éducation thérapeutique, selon l'OMS, a pour but de former les patients à l'autogestion, à l'adaptation du traitement à leur propre maladie chronique, et à leur permettre de faire face au suivi quotidien.

La psychoéducation s'articule, dans le cadre d'un programme défini, structuré, dirigé par un thérapeute formé. Elle se compose d'une vingtaine de séances de deux heures environ « journal des humeurs » (**annexe 6**). Le thérapeute est bien sûr tenu par le secret professionnel et doit obtenir l'accord et les souhaits du patient.

Il est donc 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 ».

La psychoéducation inclut le patient, mais aussi son entourage s'il le désire.

Elle se base sur 3 axes majeurs :

- Pédagogique.
- Psychologique.
- Comportemental.

Plusieurs objectifs en découlent :

- 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.

On peut donc présenter les différents symptômes de rechute :

- Quelques signes typiques en phase haute :
 - Dormir moins sans se sentir fatigué.
 - Se sentir en permanence en pleine forme, plein d'une énergie nouvelle.
 - Parler plus vite.
 - Acheter plus.
 - Débuter des projets inattendus.
 - Accroître inhabituellement ses activités.

- Quelques signes typiques en phase basse :
 - Dormir davantage mais se sentir néanmoins plus fatigué.
 - Se réveiller très tôt le matin.
 - Avoir des difficultés à s'endormir.
 - Parler moins.
 - Éviter les contacts.
 - Être irritable.
 - Se préoccuper de façon excessive de situations courantes.
 - N'avoir envie de rien.
 - Négliger son apparence.

Quelques repères pour adapter le mode de vie :

- Respecter un temps de sommeil régulier.
- Éviter les périodes de surmenage.
- Éviter l'inactivité excessive.
- Limiter la prise d'alcool et éviter absolument la prise de drogue (psychostimulants).
- Repérer les facteurs de stress et mieux les gérer : dormir plus, faire de la relaxation, pratiquer des activités physiques, se détendre lors de loisirs.

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 récurrences, de la durée cumulée des phases, du nombre et de la durée des hospitalisations. Une des améliorations concerne aussi une meilleure observance.

Le rôle du pharmacien dans cette prise en charge est peu connu.

Pourtant il est un interlocuteur privilégié lors de la délivrance du traitement, par le biais de sa proximité et de sa disponibilité. Pour cela il doit faire preuve de ses 4 attitudes :

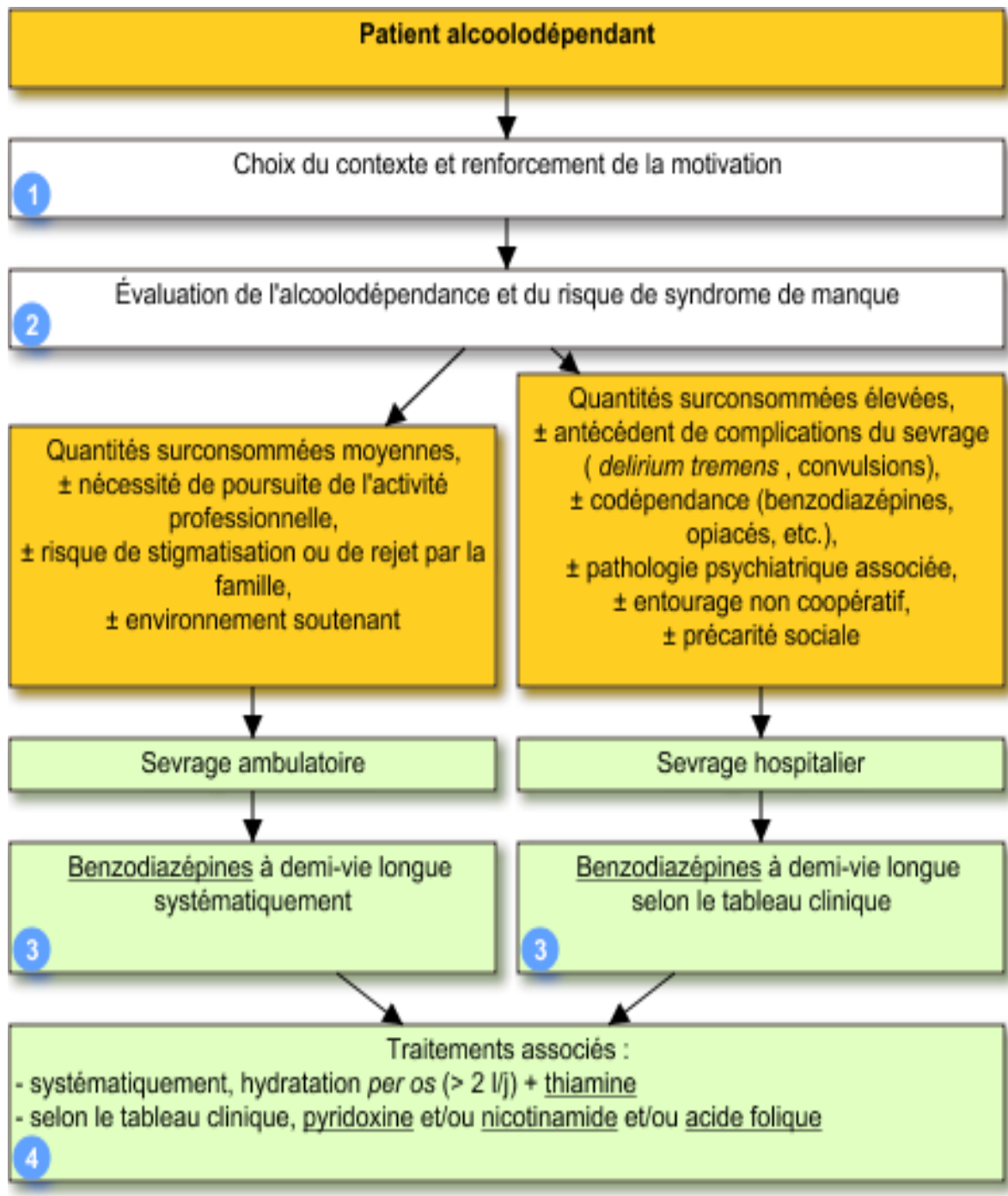
- Empathique : il s'agit de comprendre ce que le patient sait, croit et ressent de sa maladie, en quelque sorte essayer de se mettre à sa place.
- Authentique : il faut rester soi-même et être à l'aise avec le patient.
- Chaleureuse : l'attitude, la communication verbale et non verbale doivent montrer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

Pour aider au dialogue, Charly Cungi, médecin spécialiste, a formulé la règle des 4R :

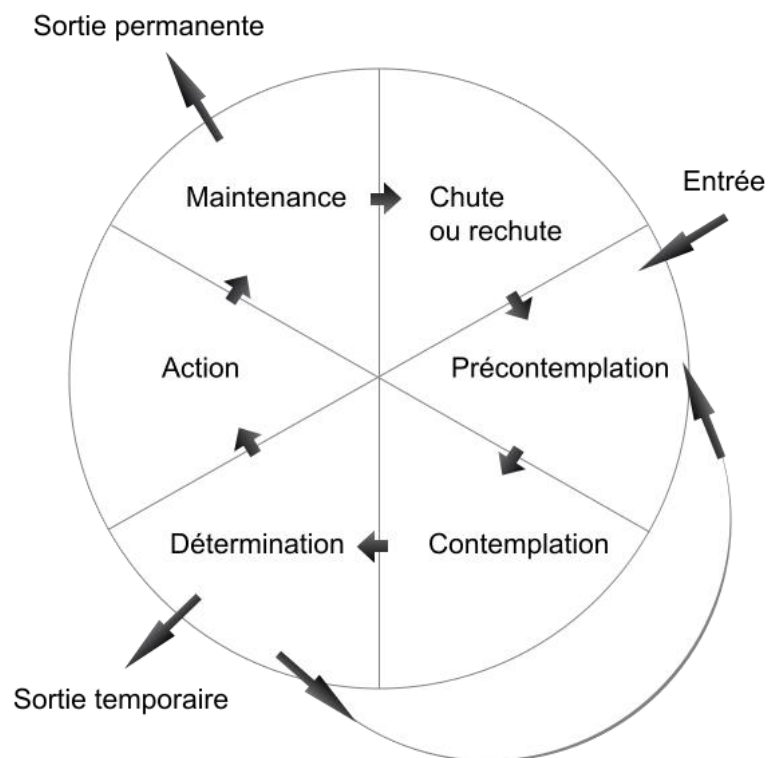
- Recontextualiser les éléments du discours du patient.
- Reformuler en utilisant les propres mots du patient.
- Résumer les propos du patient.
- Renforcer en reconnaissant et soulignant la problématique exprimée par le patient.

2.5.1.3 Les prises en charge psychologiques de l'alcoolodépendance

(4,23,102,135–138)



- Entretien motivationnel et modèle de Prochaska et Diclementé (1960) :



Ce schéma établi en 1960 par deux tabacologues Diclementé et Prochaska remodèle totalement la vision de l'accompagnement des personnes dépendantes quelles que soient l'addiction ou sa pathologie chronique.

Avant 1960, les addictions ne concernaient que les pharmaco-dépendances tandis que les dépendances comportementales étaient évitées ou peu présentes.

L'unique point de vue était qu'une personne, ayant une addiction ou une pathologie, ne pouvait évoluer que dans le sens de sa guérison. Dans le cas contraire, le patient était exclu de ce schéma et donc inadapté aux suivis.

Dès l'essor de la technologie (appareils électroniques, internet...), les loisirs, les plaisirs comme les jeux vidéo, les jeux d'argent, le sport, la sexualité ont pris une telle ampleur que les schémas classiques ont dû évoluer et prendre en compte ces addictions comportementales ainsi que d'améliorer les schémas expérimentaux basés sur 3 étapes « la pré-cure », « la cure », « la post-cure ».

Dès lors ce schéma dit de Prochaska fut repris par les psychologues et psychiatres, afin de mieux cerner la personne, la situation dont celle-ci souffre, adapter son traitement et son suivi au cas par cas et ne pas faire de généralité.

Ce schéma nous montre plusieurs points :

- L'entrée dans l'addiction se fait par plusieurs actions (vu dans le triangle Olivenstein) mais les facteurs les plus couramment retrouvés sont notamment une faiblesse psychologique et/ou génétique, due à une pathologie (dépression, troubles bipolaires, schizophrénie ...), une enfance difficile. L'addiction provoque donc un soulagement et un effet amnésique tant recherché dans ces situations trop difficiles à vivre.
- La phase de pré-contemplation où le patient vit dans son addiction en savourant les effets positifs (surtout l'oubli de certaines parties de sa vie passée) est sans réelle dépendance au début. Voulant continuer à ressentir ce bien être, il augmente les doses et la fréquence (notion de tolérance et pharma-codépendance s'installent).
Le patient refuse totalement son état de dépendance « je peux arrêter quand je veux », « j'arrête le 1 janvier », « je ne suis pas dépendant comme eux », « je ne suis pas un drogué ».
- La phase de contemplation fait suite à une prise de conscience. Le patient sait et se rend compte qu'il est devenu dépendant de la substance ou de son comportement.
Cette prise de conscience peut venir du patient lui-même (par rapport aux effets négatifs de son addiction, le fait que cela ne soulage pas mais aggrave...), par l'entourage (pharmacien, médecin, famille, travail, amis, connaissance, ...) directement ou indirectement suite à la vue des effets négatifs chez une autre personne addictive...
- La phase de détermination où le patient peut prendre plusieurs décisions selon sa motivation, ses peurs, le soutien de son entourage (positif ou négatif si la famille est aussi addictive, il faudra entamer une démarche familiale...). Souvent à ce stade, on lui conseille de consulter un spécialiste pouvant l'aider (tabacologue, psychologue, psychiatre...).

Soit le patient peut décider d'arrêter son addiction avec sa seule motivation et l'entourage.

Soit il peut rechuter et retourner dans la phase de pré contemplation.

Soit il peut également avoir besoin d'aide pour arrêter, d'où l'intervention d'un spécialiste.

- La préparation ou la phase de programmation se réalise grâce au patient. On évalue avec lui ses objectifs, ses besoins, ses capacités d'adaptation, le programme qui lui conviendrait le mieux (il n'y a pas de programme type, mais que de l'individualité, car chaque patient est différent par son vécu, son ressenti, son entourage et son futur).
On établit également que faire en cas de rechute, les personnes à contacter, ne pas s'accabler (tout le monde peut rechuter mais il ne faut pas abandonner).
- La phase d'action où le patient est entouré et encadré, suit au mieux le programme établi précédemment.

- Une des phases les plus difficiles est celle de la maintenance où le patient peut sortir aussi bien de son addiction, que de rechuter. Dans ce cas, il peut suivre le programme établi en cas de rechute et retourner dans la phase de préparation.

Dans cette phase de maintien, il faut sans cesse soutenir la personne, le bénéfice d'arrêter est présent à tout moment, soit pour prévenir une pathologie, diminuer un facteur de risque (pour le patient lui-même mais l'entourage également), ou stagner une pathologie déjà présente.

Il faut également être soutenu dans son milieu de vie pour éviter de retrouver la cause initiale de l'addiction, souvent l'entourage est aussi impliqué que le patient lui-même.

Il ne faut pas oublier qu'il n'existe aucun traitement « miracle » mais juste une aide pharmacologique (pour certaines addictions comme l'alcool, le tabac), symptomatique (anti convulsivant, anxiolytique, neuroleptique, réhydratation...) et psychologique (que nous pouvons renforcer en officine par l'écoute, le conseil lors de la délivrance mais également orienter vers un spécialiste) en complément de la volonté et de la motivation personnelle du patient.

- **Evaluation de l'alcoolodépendance**

L'évaluation de la consommation déclarée d'alcool se fait sur une semaine. Les questions peuvent être intégrées, dans le recueil des informations générales, avec la consommation de tabac, l'évaluation du poids et de son évolution (**annexe 4**).

Des questionnaires peuvent également être utilisés : questionnaire AUDIT avec classement en consommation excessive ou dépendance au-dessus d'un score de 8 pour les hommes et de 7 pour les femmes (**annexe 3**), questionnaire DETA plus adapté au repérage des malades dépendants (**annexe 1**), questionnaire ASI (139).

Les examens biologiques (VGM, gamma-GT, CDT-Carbohydate Deficient Transferrin) sont moins performants, tout particulièrement du fait que l'objectif n'est pas simplement de repérer les malades alcoolodépendants, mais l'ensemble de la population ayant une consommation à risque.

Chez les personnes alcoolodépendantes, le déni n'est pas rare et l'entretien peut ignorer le problème d'alcool ; l'attitude, le comportement et la disponibilité du soignant favorisent ou non la reconnaissance de la consommation.

Les signes physiques et les examens paracliniques peuvent conduire à suspecter l'alcoolodépendance (vu ci-dessus).

- **Les signes cliniques :**

Critère de Goodman et DSM5 (vu précédemment) + signe d'imprégnation alcoolique :

- Bouffissure du visage, conjonctives injectées de sang, subictériques.
- Haleine alcoolisée.
- Tremblement (symptôme de manque ou sevrage).
- Amaigrissement.
- Trouble du sommeil et du comportement.

- **La phase de sevrage** (99,140–142) :

Il s'agit d'une prise en charge médicalisée, qui s'appuie de façon concertée sur différents intervenants, selon les situations : médecins généralistes, addictologues, autres spécialistes (gastroentérologue, ORL, etc.), équipes hospitalières, pharmacien, infirmières libérales, travailleurs sociaux, mouvements d'anciens buveurs

En raison de l'évolution des populations (comorbidités addictives et psychiatriques plus nombreuses), de nombreux patients (jusqu'à 30%) requièrent une hospitalisation résidentielle (personnes isolées, environnement conflictuel ou à risque, difficulté d'observance, comorbidités somatiques ou psychiatriques).

La seule demande du patient justifie l'hospitalisation résidentielle.

L'apport d'électrolytes est indispensable, donc une hydratation de deux à trois litres par jour est recommandée, toutefois sans hyperhydratation.

Le score de Cushman, est une échelle, permettant à tous les membres de l'équipe d'objectiver la gravité d'un syndrome de sevrage et de mesurer son évolution (**annexe 2**).

Sur le plan pharmacologique, les Benzodiazépines sont le traitement de référence, en raison de leur effet neuroprotecteur. On privilégie les molécules à demi-vie longue (Diazépam 20 à 40 mg/j en ambulatoire per os), mais on peut augmenter ces doses en fonction de l'importance de la dépendance physique et des co-addictions.

En cas d'insuffisance hépatocellulaire on recommande l'Oxazépam (100 mg/j per os), mais on peut aller jusqu'à 200 mg par jour (hors AMM) ou le Lorazépam.

Il n'est pas justifié de poursuivre au-delà de 10 jours (sauf cas particuliers comme l'existence de comorbidités psychiatriques).

Une vitaminothérapie (B1/B6/B9 et PP) et des compléments alimentaires hyperprotéinés sont indispensables au moment du sevrage car les malades dépendants à l'alcool sont souvent carencés et dénutris.

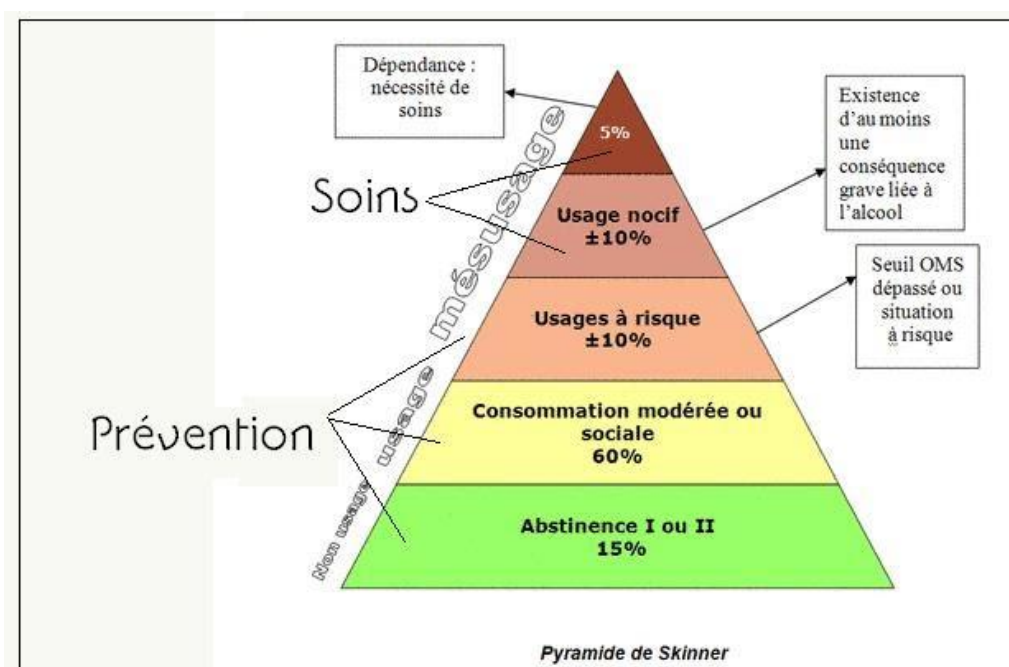
Ensuite, soit le patient reste abstinente avec ou sans suivi psychologique, ou bien une aide pharmacologique peut être envisagée (vu dans le 2.4).

2.5.1.4 La prévention

(4,23,83)

On peut distinguer ces préventions en 3 sous-groupes selon le triangle de Skinner :

- La prévention primaire est réalisée tôt, avant que le sujet consomme la substance. On explique ce qu'est la substance, les effets négatifs de celle-ci, les risques, les populations les plus fragiles ... (exemple les campagnes de prévention contre la grippe ou le tabac...)
- La prévention secondaire est faite quand on découvre qu'un patient a une consommation à risque d'une substance (selon les normes de l'OMS) soit en aidant le patient à arrêter ou en l'adressant vers un addictologue, centre spécialisé ou médecin généraliste.
- La prévention tertiaire est instaurée quand une pathologie est développée, on essaie de la freiner (par exemple une BPCO dû au tabac, cirrhose dû à l'alcool...).



En tant que pharmacien et donc acteur de santé de proximité, nous avons un rôle de santé publique (prévention, dépistage, aide, soutien, suivi, conseil) et de délivrance des traitements.

Donc, aujourd'hui dans le traitement de l'addiction à l'alcool, l'objectif thérapeutique est clairement tourné vers la préférence du patient (abstinence ou gestion contrôlée) et le dogme de l'abstinence comme seule solution est abandonnée au profit de la qualité de vie et de l'analyse motivationnelle. L'alliance thérapeutique, le soutien de l'environnement, les interventions psychothérapeutiques spécialisées associés aux traitements pharmacologiques est la démarche la plus adaptée.

CONCLUSION

Les données Françaises confirment les données Anglo-saxonnes, qui suggèrent que les troubles bipolaires concernant 1 à 4 % de la population co-occurrent avec la consommation abusive de substances psychoactives notamment l'alcool représentée à 50% dans les études parmi cette population.

Cette comorbidité addictive entraîne une hospitalisation plus précoce des sujets, plus de symptômes psychotiques, d'états mixtes, de suicides, troubles anxieux et phobies sociales.

De nombreuses études confirment que la stabilité thymique peut améliorer en réduisant ou stoppant les conduites de consommation abusive de substances et que le traitement des conduites addictives améliore l'évolution thymique.

Les aspects théoriques et cliniques montrent une meilleure efficacité des anticonvulsivants thymorégulateurs comme les dérivés de l'Acide Valproïque, la Carbamazépine que le Lithium initialement et majoritairement prescrit dans ce cas.

La découverte des neuroleptiques de 2ème génération a permis une régulation importante des épisodes maniaques avec moins d'effets indésirables notamment physique : comme la prise de poids, l'hyperglycémie, l'hypercholestérolémie, le syndrome pseudo parkinsonien très invalidant pour les patients et augmentant la médication.

Les nouveaux traitements de l'alcoolodépendance comme le Baclocur®, Selincro® permettent aussi bien de diminuer ou qu'avec l'Aotal® d'arrêter celle-ci.

Les nouveaux outils du pharmacien comme les entretiens pharmaceutiques, le dossier médical partagé, le dossier pharmaceutique et l'évolution des mentalités devraient améliorer et faciliter le soin des patients et les relais interprofessionnels.

Le rôle du pharmacien est donc essentiel dans la coordination de l'information, l'éducation, l'observance et les conseils psychologiques au sein de l'équipe soignante.

ANNEXES

Tableau 1.IV. Le questionnaire DETA.

1. Avez-vous DÉJÀ ressenti le besoin de DIMINUER votre consommation de boissons alcoolisées ?
2. Votre ENTOURAGE vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation ?
3. Avez-vous déjà eu l'impression que vous buviez TROP ?
4. Avez-vous déjà eu besoin d'alcool dès l'AUBE pour vous sentir en forme ?
Une alcoolisation dommageable est probable si le sujet répond affirmativement à deux questions ou plus.

Évaluation :

Une réponse positive = 1 point

Un score inférieur ou égal à 2 indique une alcoolodépendance

Annexe 2 score Cushman (145)

Caractéristiques	0 point	1 point	2 points	3 points
Fréquence cardiaque	< 80	81 à 100	101 à 120	> 120
Pression artérielle systolique	< 125	126 - 135	136 - 145	> 145
18 à 30 ans	< 135	136 - 145	146 - 155	> 155
31 à 50 ans	< 145	146 - 155	156 - 165	> 165
> 50 ans				
Fréquence respiratoire	< 16	16 à 25	26 à 35	> 35
Tremblements	0	Main	Membre supérieur	Généralisés
Sueurs	0	Paumes	Paumes et front	Généralisées
Agitation	0	Discrète	Généralisée et contrôlable	Généralisée et incontrôlable
Troubles sensoriels	0	Phonophobie Photophobie Prurit	Hallucinations critiquées	Hallucinations non critiquée

Evaluation :

Score < 7 : état clinique contrôlé

Score 7 à 14 : sevrage modéré

Score > 14 : sevrage sévère

Annexe 3 questionnaire AUDIT-C

Tableau 1.III. Test AUDIT –C.

<p>1) Combien de fois vous arrive-t-il de consommer de l'alcool (par mois , par semaine) ? Jamais, une fois/m, 2 à 3 fois/m, 2 à 3 fois/sem , 4 fois ou +/sem</p> <p>2) Combien de verres standard buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ? 1 ou 2 ; 3 ou 4 ; 5 ou 6 ; 7 à 9 ; 10 ou plus</p> <p>3) Combien de fois vous arrive-t-il de boire 6 verres standard ou davantage au cours d'une même occasion ? Jamais, moins d'une fois/m, une fois/m, une fois/sem, chaque jour ou presque</p>
<p>Cotation : 0 à 4 Risque de consommation excessive d'alcool > 4 chez l'homme, > 3 chez la femme</p>

Annexe 4 questionnaire dépendance (146)

Dépendance à l'héroïne, au tabac et à l'alcool : prise en charge thérapeutique

Fiche de suivi

Pharmacien et fumeur

Nom : Prénom :		Cachet du pharmacien :																			
0 = pas du tout 1 = léger 2 = moyen 3 = extrême		Traitement :																			
Critères	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14	J15	J16	J17	J18	J19	J20	J21
Pulsion à fumer																					
Irritabilité																					
Accès de colère																					
Agitation nervosité																					
Anxiété																					
Tendance dépressive																					
Difficulté de concentration																					
Augmentation de l'appétit																					
Constipation																					
Troubles du sommeil																					
Activités de rêve																					
Nbre de cafés																					
Nbre de verres d'alcool																					
Nbre de cigarettes fumées																					
Nbre de gommes																					
Nbre de comprimés																					
Nbre de cartouches (inhaleur)																					
Dosage du timbre																					

Fiche élaborée par le Pr Gilbert Lagrue (Créteil)

Annexe 5 score YMRS (Young Mania Rating Scale) (25,29,69)

Patient Name: _____

Date: _____

Young Mania Rating Scale (YMRS)

Instructions: For each item below, circle the response that best describes how you felt or behaved during the past 48 hours.

- 1. Elevated Mood**
 - 0 Absent
 - 1 Mildly or possibly increased on questioning
 - 2 Definite subjective elevation; optimistic; self-confident; cheerful; appropriate to content
 - 3 Elevated, inappropriate to content; humorous
 - 4 Euphoric; inappropriate laughter, singing
 - 2. Increased Motor Activity/Energy**
 - 0 Absent
 - 1 Subjectively increased
 - 2 Animated; gestures increased
 - 3 Excessive energy; hyperactive at times; restless (can be calmed)
 - 4 Motor excitement; continuous hyperactivity (cannot be calmed)
 - 3. Sexual Interest**
 - 0 Normal; not increased
 - 1 Mildly or possibly increased
 - 2 Definite subjective increase on questioning
 - 3 Spontaneous sexual content; elaborates on sexual matters; hypersexual by self-report
 - 4 Overt sexual acts (toward patients, staff, or interviewer)
 - 4. Sleep**
 - 0 Reports no decrease in sleep
 - 1 Sleeping less than normal amount by up to one hour
 - 2 Sleeping less than normal by more than one hour
 - 3 Reports decreased need for sleep
 - 4 Denies need for sleep
 - 5. Irritability**
 - 0 Absent
 - 2 Subjectively increased
 - 4 Irritable at times during interview; recent episodes of anger or annoyance on ward
 - 6 Frequently irritable during interview; short or curt throughout
 - 8 Hostile, uncooperative; interview impossible
 - 6. Speech (Rate and Amount)**
 - 0 No increase
 - 2 Feels talkative
 - 4 Increased rate or amount at times, verbose at times
 - 6 Push; consistently increased rate and amount; difficult to interrupt
 - 8 Pressured; uninterruptible, continuous speech
 - 7. Language/Thought Disorder**
 - 0 Absent
 - 1 Circumstantial; mild distractibility; quick thoughts
 - 2 Distractible; loses goal of thought; changes topics frequently; racing thoughts
 - 3 Flight of ideas; tangentiality; difficult to follow; rhyming; echolalia
 - 4 Incoherent; communication impossible
 - 8. Thought Content**
 - 0 Normal
 - 2 Questionable plans; new interests
 - 4 Special project(s); hyper-religious
 - 6 Grandiose or paranoid ideas; ideas of reference
 - 8 Delusions; hallucinations
 - 9. Disruptive/Aggressive Behavior**
 - 0 Absent, cooperative
 - 2 Sarcastic; loud at times, guarded
 - 4 Demanding; threats on ward
 - 6 Threatens interviewer; shouting; interview difficult
 - 8 Assaultive; destructive; interview impossible
 - 10. Appearance**
 - 0 Appropriate dress and grooming
 - 1 Minimally unkempt
 - 2 Poorly groomed; moderately disheveled; overdressed
 - 3 Disheveled; partly clothed; garish makeup
 - 4 Completely unkempt; decorated; bizarre garb
 - 11. Insight**
 - 0 Present; admits illness; agrees with need for treatment
 - 1 Possibly ill
 - 2 Admits behavior change, but denies illness
 - 3 Admits possible change in behavior; but denies illness
 - 4 Denies any behavior change
-

Le score YMRS est une échelle pouvant aider à la détermination des épisodes dysthymiques.

L'échelle comprend 11 éléments pour les symptômes maniaques :

- Euphorie.
- Augmentation de l'activité/l'énergie motrice.
- Intérêt sexuel, sommeil, irritabilité.
- Discours (rythme et quantité), troubles du langage.
- Contenu de la pensée.
- Altération/agressivité du comportement, apparence, lucidité.

Score total = somme des notes obtenues aux 11 items. Chaque item est évalué sur une échelle en 5 points de 0 à 4 (de 0 -absence de symptôme- à 4 -symptômes extrêmes). Une description précise est donnée pour chaque point de l'échelle. Symptomatologie maniaque évoquée pour des scores de 13 à 17.

Interprétation de l'échelle :

- < 6 Euthymie
- 7-20 Episode hypomaniaque
- > 20 Episode maniaque.

Annexe 7 phase de la psychoéducation (3,131,148,149)

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 anti-maniaques
- 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

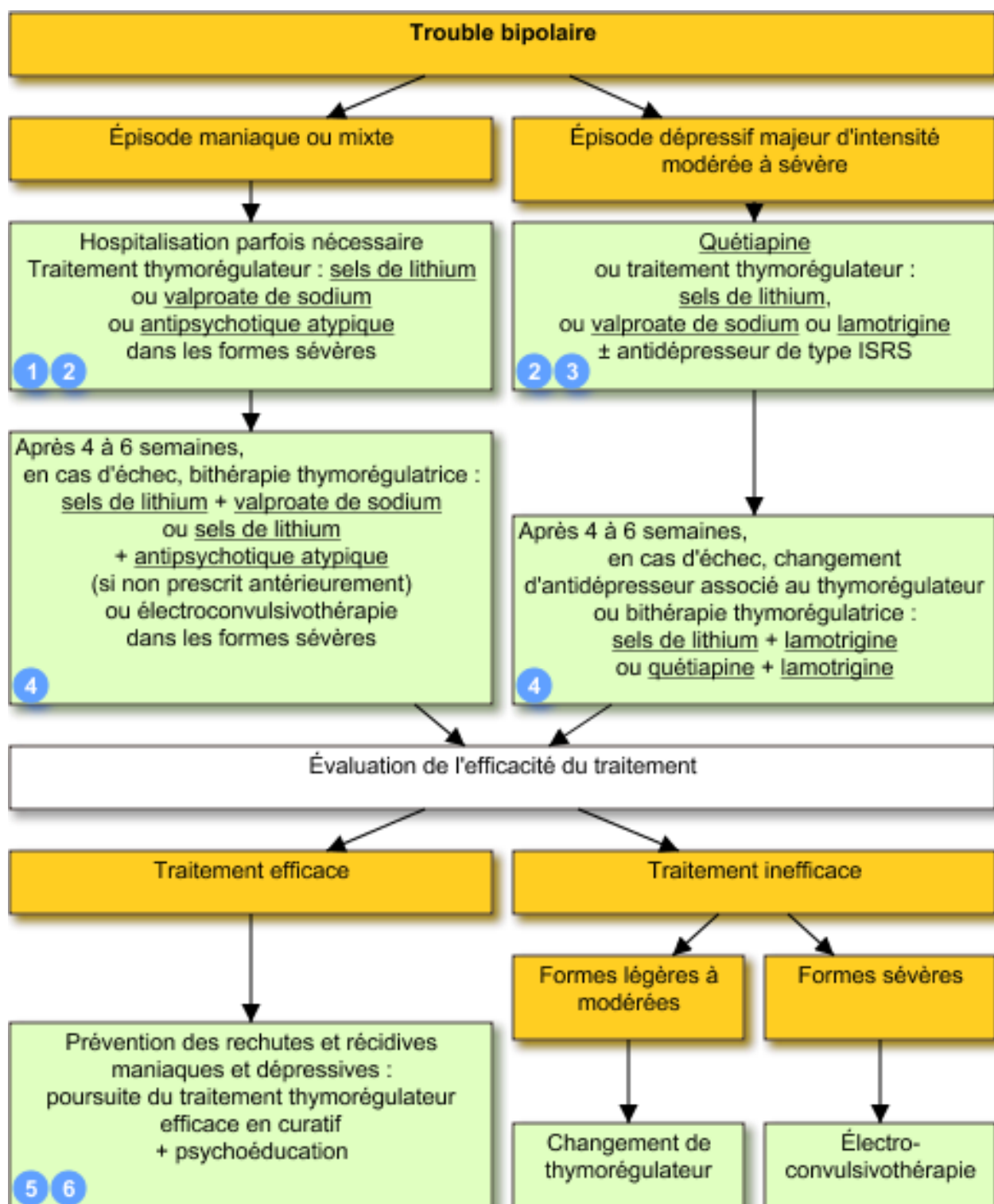
Phase 4 : La détection précoce des épisodes dysthymiques

- 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

Annexe 8 prise en charge globale des troubles bipolaires



Annexe 9 liste des inducteurs et inhibiteurs enzymatiques (150)

CYP	Principes actifs (substrats)	Inhibiteurs	Inducteurs
1A2	Clozapine* Ropirinole Méthadone* Théophylline* Caféine	Fluvoxamine Enoxacine, Ciprofloxacine	Induction du CYP1A2 : Tabac
2C8	Paclitaxel Répaglinide	Gemfibrozil Clopidogrel Triméthoprime	
2C9	Antivitamines K* (Warfarine, Acénocoumarol, Fluindione)	Miconazole	
2C19	Phénytoïne* Diazépam	Voriconazole Ticlopidine	
2D6	Tamoxifène <i>Métoprolol dans l'insuffisance cardiaque</i> <i>Flécaïnide, Propafénone</i>	Fluoxétine, Paroxétine Divers (Bupropion Quinidine, Terbinafine, Cinacalset)	Induction des CYP 2C/3A (CYP2D6 non inductible) : Millepertuis Anticonvulsivants (Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne, Oxcarbazépine...)
3A4	Rivaroxaban, Apixaban Inhibiteurs de la tyrosine kinase Pimozide Immunosuppresseurs* (Ciclosporine, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) IPDE5 (Sildénafil, Tadalafil, Vardénafil) Ergotamine, <i>Dihydroergotamine</i> Amiodarone, Disopyramide Midazolam, Alprazolam, Zolpidem, Zopiclone Simvastatine, Atorvastatine Vinka-alcaloïdes cytotoxiques, Ifosfamide	Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir Cobicistat Antifongiques azolés (Kétoconazole, Itraconazole, Fluconazole, Posaconazole) Macrolides (Erythromycine, Clarithromycine, Télithromycine, Josamycine) Amiodarone Diltiazem, Vérapamil Pamplemousse (jus ou fruit)	(Rifampicine, Rifabutine, Efavirenz, Névirapine, <i>Griséofulvine</i>)

Annexe 10 CLH32 ou check list d'hypomanie (25,29)

Hypomania self-rating scale (HCL-32 R-1)

CLH-32 – Check-list 32 items Energie, Activité et Humeur (Angst 2005 – version française Hantouche 2007)

Dans certains moments de leur vie, chacun manifeste des changements ou des oscillations du niveau d'énergie, d'activité et humeur ("hauts et bas"). L'objectif de ce questionnaire est d'évaluer les caractéristiques des périodes de "hauts".

Veillez vous rappeler une période durant laquelle vous étiez dans un état de "haut".
Comment vous-vous sentez alors ? Veuillez répondre à l'ensemble des items listés en pensant aux états antérieurs de "haut" et de manière indépendante de votre état actuel.

	Oui	Non
1. J'ai besoin de moins d'heures de sommeil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Je me sens plus énergique et plus actif	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. J'ai davantage confiance en moi-même	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. J'ai davantage de plaisir à faire mon travail	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Je suis plus sociable (plus d'appels téléphoniques, plus de sorties)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Je veux voyager et faire davantage de voyages	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. J'ai tendance de conduire plus vite ou prendre des risques au volant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Je dépense davantage (ou trop) d'argent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Je prends plus de risques dans ma vie de tous les jours (travail, autres activités)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Je suis physiquement plus actif (sport etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Je planifie davantage de projets ou d'activités	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. J'ai davantage d'idées créatives	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Je suis moins timide ou inhibé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Je porte des habits (maquillage) plus colorés et extravagants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Je veux rencontrer (ou j'ai déjà rencontré) plus de gens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. J'ai plus d'intérêt et/ou de désir sexuel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Je flirte plus que d'habitude et/ou suis sexuellement plus actif	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Je suis plus bavard	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Je pense plus vite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Je fais plus de farces ou plaisanteries	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Je suis plus facilement distrait	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Je m'engage beaucoup dans de nouvelles choses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Mes pensées sautent d'un sujet à un autre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Je pense de manière plus rapide et/ou facile	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Je suis plus impatient et/ou plus facilement irritable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Je peux être épuisé ou irritant pour les autres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Je me querelle plus que d'habitude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Mon humeur est euphorique, exagérément optimiste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Je consomme plus de café	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Je fume plus de cigarettes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Je consomme plus d'alcool	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Je prends plus de médicaments (sédatifs, anxiolytiques, stimulants...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SCORE TOTAL DE « OUI »		

Hypomania self-rating scale (HCL-32 R-1)

CLH-32 – check-list d’hypomanie (suite)

Q1) Comment vous vous sentez aujourd’hui par rapport à votre état habituel :
(Cochez une des cases suivantes)

Nettement pire que d’habitude	Moins bien que d’habitude	Légèrement moins bien que d’habitude	Ni mieux, ni moins bien que d’habitude	Un peu mieux que d’habitude	Mieux que d’habitude	Nettement mieux que d’habitude
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Q2) Comment êtes-vous d’habitude par rapport aux autres ?
Indépendamment de votre état actuel, veuillez nous dire comment est votre état habituel par
comparaison aux autres, en indiquant une des énoncés qui vous décrit au mieux.
Comparé aux autres, mon niveau d’activité, énergie et humeur...
(Cochez une des cases suivantes)

... est souvent plutôt stable et égal	... est en général plus élevé	... est en général plus bas	... présente de manière répétée des hauts et des bas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Q3) Impact de vos “hauts” sur les différents domaines de votre vie :

	Positive et négative	Positive	Négative	Pas d’impact
Vie de famille	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vie sociale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Travail	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Loisirs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Q4) De quelle manière, les personnes proches de vous ont-elles réagi ou commenté au sujet de vos
“hauts” ? (Cochez une des cases suivantes)

Positive (encourageante ou supportrice)	Neutre	Négative (soucieuse, ennuyée, irritée, critique)	Positive et négative	Pas de réactions
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Q5) Durée habituelle de vos “hauts” (en moyenne) :
(Cochez une des cases suivantes)

<input type="checkbox"/> 1 jour	<input type="checkbox"/> Plus qu’une semaine
<input type="checkbox"/> 2-3 jours	<input type="checkbox"/> Plus qu’un mois
<input type="checkbox"/> 4-7 jours	<input type="checkbox"/> Ne peut pas estimer / ne sais pas

Q6) Avez-vous manifesté de telles périodes de “hauts” au cours des 12 derniers mois ?

Oui Non

Si oui,

Veuillez estimer combien de jours, vous passez dans les “hauts” au cours des 12 derniers mois:
En comptabilisant toutes les périodes : environ jours

Annexe 11 triade de l'hypomanie ou cyclothymie (29)

Les triades évocatrices de bipolarité atténuée

(selon Akiskal, JAD, 2005)

- ≥ 3 épisodes dépressifs
- ≥ 3 diagnostics antérieurs : hystérie, psychopathie ou borderline
- ≥ 3 médecins consultés
- ≥ 3 mariages échoués
- ≥ 3 antidépresseurs sans résultats
- ≥ 3 professions différentes
- ≥ 3 parents de premier rang présentant un trouble de l'humeur
- ≥ 3 générations avec une histoire familiale positive
- **Éminence dans ≥ 3 domaines dans la famille***
- **≥ 3 traits « labilité émotionnelle » + « hyperactivité » + « rêve diurne »***
- ≥ 3 indices « rouge » (cravatte, voiture, ceinture, sac...)
- ≥ 3 abus de substances (alcool, cocaïne, cannabis...)
- ≥ 3 comportements avec trouble de contrôle des impulsions (jeu pathologique, achats excessifs, voiture de course, parachutisme...)
- D rague simultanée de ≥ 3 individus
- Parler couramment ≥ 3 langues (pour les citoyens nés aux USA !)

** indice en faveur des liens entre la créativité et la bipolarité atténuée*

Annexe 12 EEDM ou Echelle d'évaluation de la dépression bipolaire (25,29)

Questionnaire Tempérament DÉPRESSIF

**Veillez répondre en cochant les cases "Oui" ou "Non" à la question suivante :
QUELS SONT LES ELEMENTS CARACTERISTIQUES DE VOTRE ETAT
D'HUMEUR HABITUEL ?**

	OUI	NON
1. Je suis habituellement d'humeur triste ou mélancolique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Je me considère comme quelqu'un de sérieux. On me dit que je ne vois pas le côté plaisant des choses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. La vie est pour moi une corvée n'apportant que peu ou pas du tout de joie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Je pense que les choses tournent toujours vers le pire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Je suis le genre de personne qui s'attend toujours au pire et qui se décourage facilement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Je suis souvent gêné par des sentiments d'inaptitude et d'échec	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. J'ai tendance à me rabaisser. Je me sens coupable et je me reproche des fautes mineures	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Mon rythme est lent, à tel point que je manque d'initiative et/ou d'énergie pour entreprendre des choses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Je suis le genre de personne qui se sent le mieux quand elle poursuit avec régularité et persévérance les mêmes activités quotidiennes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Je parle peu et préfère dans les discussions écouter les autres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Je répugne à exprimer mes sentiments ou mes opinions. Je m'en remets aux autres en les laissant décider pour moi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Je me sens mal à l'aise lorsque je rencontre de nouveaux visages. Je me sens mieux avec un petit nombre d'amis proches ou en famille	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Je suis facilement blessé, surtout par les critiques mineures et en particulier par le rejet d'autrui	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Je suis le genre de personne, sur qui les autres peuvent compter pour assumer une responsabilité qu'ils me confient	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Je suis le genre de personne qui se consacre aux autres, même au prix de mon propre sacrifice	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Je suis quelqu'un qui travaille dur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Je suis le genre de personne qui préfère avoir un emploi sûr, plutôt qu'être son propre patron	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Il est naturel pour moi d'être méticuleux et de réaliser la majorité des tâches du mieux que je peux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Je suis le genre de personne qui doute de tout et a tendance à critiquer à l'excès les autres (même sans l'exprimer)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Mon intérêt pour le sexe est généralement faible, à tel point que je suis rarement perturbé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Je suis d'habitude gros dormeur (besoin de plus de 9 heures de sommeil par nuit)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Total :		

Annexe 13 test FAST ou impact de la bipolarité sur le quotidien (25,151)

FUNCTIONNING ASSESSEMENT SHORT TEST (FAST) Echelle d'évaluation du fonctionnement

Dans quelle mesure avez-vous des difficultés dans les domaines suivants ?

- (0) pas de difficulté
- (1) difficulté légère
- (2) difficulté moyenne
- (3) difficulté importante

AUTONOMIE 1. S'occuper des tâches ménagères 2. Etre autonome 3. Faire les courses 4. S'occuper de soi (hygiène, apparence etc.)	(0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3)
ACTIVITE PROFESSIONNELLE 5. Exercer un emploi rémunéré 6. Accomplir les tâches aussi vite qu'il le faudrait 7. Travailler dans le domaine correspondant à vos études 8. Avoir des revenus professionnels 9. Assurer la charge de travail attendu	(0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3)
FONCTIONNEMENT COGNITIF 10. Capacité à se concentrer sur un livre, un film 11. Capacité à faire des calculs mentaux 12. Capacité à résoudre un problème de façon adéquate 13. Capacité à se rappeler de noms récemment appris 14. Capacité à apprendre de nouvelles informations	(0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3)
SPHERE FINANCIERE 15. Gestion de votre argent/budget 16. Dépenser votre argent de façon raisonnée/équilibrée	(0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3)
SPHERE RELATIONNELLE 17. Entretenir une relation amicale 18. Participer à des activités sociales 19. Avoir de bonnes relations avec votre entourage proche 20. Vivre avec votre famille 21. Avoir des relations sexuelles satisfaisantes 22. Etre capable de défendre vos intérêts	(0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3)
LOISIRS 23. Faire du sport/exercer une activité physique 24. Avoir des loisirs/ intérêts personnels	(0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3)

Le test FAST est un instrument assez bref qui évalue au cours d'un entretien, 24 items répartis dans 6 domaines de fonctionnement : autonomie, occupations, fonctionnement cognitif, finances, vie relationnelle, loisirs (2).

Résultats : 0-3, résultat total =72

C'est un instrument facile à utiliser et qui semble adapté pour évaluer les niveaux de fonctionnements des patients BP, détecter les domaines les plus affectés par la bipolarité et suivre les bénéfices des traitements sur ces déficits fonctionnels qui sont les marqueurs pronostiques du trouble.

Le FAST doit être considéré comme l'outil d'évaluation et de suivi pour les protocoles de remédiation fonctionnelle des patients bipolaires

Annexe 14 adresses utiles et associations de patient

- 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).

BIBLIOGRAPHIE

1. Formes de la maladie bipolaire Classification des troubles bipolaires. [consulté le 26 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.troubles-bipolaires.com/maladie-bipolaire/formes-de-la-maladie-bipolaire/>
2. Bazantay M. Trouble bipolaire en milieu carcéral : état des lieux et spécificités du trouble bipolaire à début précoce. <https://pepите-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/f1e3dbbb-60b5-4d2f-aceb-0523b08a3f7d> [consulté le 26 mars 2019]
3. Valton AC. comprendre les troubles bipolaires. <https://pepите-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/9dbaf823-7b90-4088-8b40-5f5b3d64457e> [consulté le 26 mars 2019]
4. marechal fabrice. troubles bipolaires et addictif. <http://doxa.u-pec.fr/theses/th0233156.pdf> [consulté le 29 mars 2019]
5. Forzan A. Les troubles bipolaires du sujet âgé : approches théoriques et pratiques des troubles cognitifs. <https://pepите-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/e6ef7aff-3176-465d-8b9f-db652f3b3ba6>[consulté le 29 mars 2019]
6. Kahn J-P, Azorin J-M. Comorbidités et troubles bipolaires. Comorbidities Bipolar Disord. 2006;(4) 511-514.
7. Le Strat Y. Trouble bipolaire et comorbidités addictives. Bipolar Disord Addict Engl. 2010;168-584.
8. Pulay AJ, Stinson FS, Dawson DA, Goldstein RB, Chou SP, Huang B, et al. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV schizotypal personality disorder: results from the wave 2 national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2009;11(2):53-67.
9. Sportiche S. Quel est le profil clinique des patients avec trouble bipolaire répondeur au lithium ? Eur Psychiatry. 2013;28(8):96-7.
10. Murray CJL, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet. 1997;349(9063):1436.
11. Rothschild AJ. Book review: Manic-depressive illness. By Frederick K. Goodwin and Kay Redfield Jamison. Gen Hosp Psychiatry. 1992;14:77-9.
12. Llorca P-M, Camus V, Courtet P, Gourion D, Lukasiewicz M, Coulomb S. Caractéristiques et modalités de prise en charge des patients présentant un trouble bipolaire en France: enquête MONTRA. Curr Status Manag Patients Bipolar Disord Fr MONTRA Surv. 2013;(3):205-211.
13. Novick DM, Swartz HA, Frank E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta-analysis of the evidence. Bipolar Disord. 2010;12(1):1-9.
14. Chan Chee C, Jezewski Serra D. Hospitalisations pour tentatives de suicide entre 2004 et 2007 en France métropolitaine. Analyse du PMSI-MCO. Numéro Thématique Suicide Tentat Suicide État Lieux En Fr. 2011;(47-48).

15. Wilcox HC, Conner KR, Caine ED. Association of alcohol and drug use disorders and completed suicide: an empirical review of cohort studies. *Drug Alcohol Depend.* 2004 ;76(Supplement):S11-9.
16. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(3):241-251.
17. Rouillon F, Besnier N, Société Médico-Psychologique. Séance(2009-05-25). Épidémiologie du trouble bipolaire. Discussion : Les troubles bipolaires. *Bipolar Disord Epidemiol Discuss Bipolar Disord.* 2009;(10):793-795.
18. Bexton B. Le trouble bipolaire. :2. Disponible sur: <https://www.revivre.org/wp-content/uploads/2016/05/Le-trouble-bipolaire-Revivre.pdf> [consulté le 26 mars 2019]
19. Thomas Charpeaud - Ludovic Samalin - Pierre-Michel Llorca. *Psychiatrie - Pédopsychiatrie - Addictologie.* ELLIPSES.
20. Bipolarité : de la maladie maniaco-dépressive au trouble bipolaire. Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. 2004.
21. Causes du trouble bipolaire. Medipedia. [consulté le 16 avril 2019]. Disponible sur: <https://fr.medipedia.be/troubles-bipolaires/causes/quelles-sont-les-causes-du-trouble-bipolaire>
22. Les effets de l'alcool sur le cerveau et l'organisme: L'accoutumance et la dépendance. Les effets de l'alcool sur le cerveau et l'organisme. [consulté le 30 mai 2019]. Disponible sur: <http://leffetsdelalcoolernadote.tachon.blogspot.com/2014/03/laccoutumance-et-la-dependance.html>
23. Michael B. First, Marc-Antoine Crocq, Raluca Marina Moraru. *DSM-5 - DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS et DSM-5 Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.* Elsevier Masson; 2016.
24. porphyre n°440 mars 2008. les troubles bipolaires expliqués.
25. Pecoul D. Echelles cliniques avec les patients bipolaires - IFEMDR. Institut Français d'EMDR. 2016.
26. Pull CB. Communication: DSM-5 et CIM-11. *DSM-5 ICD-11 Engl.* 2014;172:677-680.
27. American psychiatric association. *DSM-5 : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.* 2015;
28. porphyre n°387 novembre 2002. la dépression expliquée.
29. CTAH-Recherche, les questionnaires de diagnostic de bipolarité adultes. <http://ctah.eu/questionnaire-de-bipolarite-adulte.php> [Consulté le 25 avril 2019]
30. World Health Organization. *Rapport sur la santé dans le monde 2001 : La santé mentale : nouvelle conception, nouveaux espoirs*

31. Trouble bipolaire; depression bipolaire; etat maniaque; manie; psychose maniaco-depressive; psychose maniacodepressive; trouble affectif bipolaire; trouble maniaque.<https://depression.ooreka.fr/comprendre/maniaco-depressive> [consulté le 29 mars 2019]
32. La dépression - Porphyre n° 387 du 01/11/2002 - Revues. Le Moniteur des pharmacie.fr.
33. L'épilepsie - Porphyre n° 429 du 01/02/2007 - Revues. Le Moniteur des pharmacie.fr.
34. Les troubles bipolaires - Porphyre n° 440 du 01/03/2008 - Revues.
35. sides:ref:psy:troublebipolaire.png. [consulté 5 avril 2019]. Disponible sur: https://wiki.side-sante.fr/lib/exe/detail.php?id=sides%3Aref%3Apsy%3Aitem_62&media=sides:ref:psy:troublebipolaire.png
36. Susan L. McElroy MD author, Lori L. Altshuler MD author, Trisha Suppes MD PhD, author, Paul E. Keck Jr MD author, Mark A. Frye MD author, Kirk D. Denicoff MD author, et al. Axis I Psychiatric Comorbidity and Its Relationship to Historical Illness Variables in 288 Patients With Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 2001;(3):420-423.
37. Brian J. Lithgow , Zahra Moussavi et Paul B. Fitzgerald. Quantitative separation of the depressive phase of Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder using Electrovestibulography: *The World Journal of Biological Psychiatry*: 2009 Vol 16 n°5
38. <http://www.umanitoba.ca> U of M-. Wpg Free Press: U of M team believes method can quickly, accurately diagnose bipolar disorder, depression. [consulté le 5 avril 2019]
39. *World Journal of Biological Psychiatry*. Troubles bipolaires: un test diagnostique en une heure? 2019. <https://www.medisite.fr/troubles-psychologiques-troubles-bipolaires-ce-nouveau-procede-permettrait-un-diagnostic-en-une-heure.5505558.107.html> [consulté le 5 avril 2019]
40. Calop J, Limat S, Fernandez C, Aulagner G, Association nationale des enseignants de pharmacie clinique. *Pharmacie clinique et thérapeutique*. Elsevier, Masson
41. McIntyre RS, Yoon J. Efficacy of antimanic treatments in mixed states. *Bipolar Disord*. 2012;14 Suppl 2:22-36.
42. 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;36(2):375-389.
43. *Journal of Affective Disorders*. Comparative efficacy and acceptability of mood stabilizer and second generation antipsychotic monotherapy for acute mania--a systematic review and meta-analysis. 2011:134; 14-19
44. Ketter T. Monotherapy Versus Combined Treatment With Second-Generation Antipsychotics in Bipolar Disorder *Journal of Clinical Psychiatry*.. 2008;(69) 9 p.

45. Dr Chantal Henry¹, Dr Christian Gay. Maladie maniaco-dépressive ou troubles bipolaires. Pr Marion Leboyer, Pr Paolo-Lucio Morselli; Disponible sur: Henry C, Gay C. Maladie maniaco-dépressive ou troubles bipolaires. Encycl Orphanet 2004; 1-7
46. Krolkowski J, Gros C, Frimat B. Place de la quétiapine dans la prise en charge des troubles bipolaires. 2013.
47. Jensen NH, Rodriguiz RM, Caron MG, Wetsel WC, Rothman RB, Roth BL. N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT_{1A} agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. *Neuropsychopharmacol* 2008;33(10):2303-12.
48. Llorca P-M. [Second generation antipsychotics in bipolar depression: a new therapeutic option?]. *L'encephale*. 2011;37 Suppl 3:S209-13.
49. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci Diagnosis and treatment of rapidly cycling bipolar disorder 2001 Suppl. 2, II/62-II/65.:
50. Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, Suddath RL, Leverich GS, Post RM. Preliminary evidence of the reliability and validity of the prospective life-chart methodology (LCM-p). *J Psychiatr Res* 1997;31(5):593-603. [
51. 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;59 Suppl 1:S57-67. [5 avril 2019]
52. 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. 2009;
53. Pr D. DEVOS, Département de Pharmacologie médicale – INSERM U1171, Pôle S3P,, Université de Lille II et CHU de Lille. médicaments psychotropes. [5 avril 2019]
54. vincent bianchi , sarra el anbassi. prépa pharma : médicament. deboeck;
55. le moniteur des pharmacies n°2764 cahier 2. les antiépileptiques. 31 janvier 2009.
56. HAS. ACTES ET PRESTATIONS AFFECTION DE LONGUE DURÉE Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/ald_23__lap_troubles_bipolaires_web.pdf [consulté le 10 avril 2019]
57. Vandel P, Rebière V, Sechter D. Stratégies thérapeutiques des troubles de l'humeur. *EMC - Psychiatr*. 2005 ;2(1):81-91.
58. Traitement. [consulté le 29 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/troubles-bipolaires/traitement>
59. TÉRALITHE - base de données publique <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62124478>. [consulté le 10 avril 2019]
60. Notice patient - TERALITHE LP 400 mg, comprimé sécable à libération prolongée - Base de données publique des médicaments. <http://base-donnees->

publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67292476&typedoc=N [consulté le 10 avril 2019]

61. Troubles bipolaires : la difficile substitution du lithium . Medscape. [consulté le 29 mars 2019]. Disponible sur: <http://francais.medscape.com/viewarticle/3587829>
62. Effets du lithium sur le cerveau dans le traitement des troubles bipolaires : vers la confirmation d'un mécanisme d'action. [consulté le 17 avril 2019]. Disponible sur: [/contenu/effets-du-lithium-sur-le-cerveau-dans-le-traitement-des-troubles-bipolaires-vers-la](#)
63. Sarrazin S, Poupon C, Teillac A, Mangin J-F, Polosan M, Favre P, et al. Higher in vivo Cortical Intracellular Volume Fraction Associated with Lithium Therapy in Bipolar Disorder: A Multicenter NODDI Study. *Psychother Psychosom* . 5 avril 2019 [consulté le 17 avr 2019];1-6. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/498854>
64. Dr Liagre Sabine. le système nerveux central. 2011.
65. porphyre n°429. l'épilepsie expliquée. février 2007.
66. Accueil - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [consulté le 29 mars 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/>
67. Emna Jaoued. Les antiépileptiques. Health & Medicine présenté à; 16:38:47 UTC [consulté le 28 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.slideshare.net/palmariumnovembre/les-antiepileptiques>
68. Keck PE, Orsulak PJ, Cutler AJ, Sanchez R, Torbeyns A, Marcus RN, et al. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study. *J Affect Disord*. 2009;112(1-3):36-49.
69. M.d DMA. The Big Lie and Pharmaceutical Marketing. Blog sur la dysfonction familiale et la santé mentale. 2012. <https://davidmallenmd.blogspot.com/2012/08/the-big-lie-and-pharmaceutical-marketing.html> [consulté le 10 avril 2019]
70. Netgen. En cas de schizophrénie et de trouble bipolaire: « L'aripiprazole est un antipsychotique de premier choix offrant un bon rapport risque-bénéfice »* [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [consulté le 11 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-225/En-cas-de-schizophrenie-et-de-trouble-bipolaire-L-aripiprazole-est-un-antipsychotique-de-premier-choix-offrant-un-bon-rapport-risque-benefice>
71. Flavio Guzman. Mechanism of Action of Aripiprazole. Psychopharmacology Institute. 2013. <https://psychopharmacologyinstitute.com/publication/aripiprazole-indications-fda-approved-and-off-label-uses-2120> [consulté le 20 avril 2019]
72. Flavio Guzman. Mechanism of Action of Quetiapine. [consulté le 28 mai 2019]. Disponible sur: <https://psychopharmacologyinstitute.com/antipsychotics/quetiapine/mechanism-of-action/>

73. Flavio Guzman. Mechanism of Action and Pharmacodynamics of Olanzapine. Psychopharmacology Institute. 2013 <https://psychopharmacologyinstitute.com/publication/olanzapine-interactions-2163>. [consulté le 20 avril 2019]
74. Tina Huber-Gieseke, Perin Maria, Françoise Narring. Quelle surveillance médicale des adolescents sous antipsychotiques de deuxième génération ? - Revue Médicale Suisse.
75. Karun Kumar. Recent advances in the treatment of psychoses. Science présenté à; 08:26:48 UTC. [20 avril 2019]
76. cambridge university 2002. Les+antipsychotiques+atypiques+:+effets+secondaires.jpg. [consulté le 26 mars 2019]. Disponible sur: <http://slideplayer.fr/slide/2700802/10/images/41/Les+antipsychotiques+atypiques+:+effets+secondaires.jpg>
77. Galvao, Ivan Gasman, Dr Olivier Chatillon. KB PSYCHIATRIE PÉDOPSYCHIATRIE. 2016^e éd. vernazobres grego; 2016.
78. Verdoux H. les thymorégulateurs. Médecine Sciences Publications; xvi+278.
79. Pascal Sienaert Joseph Peuskens. Electroconvulsive therapy: an effective therapy of medication-resistant bip...: 2006. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1399-5618.2006.00317.x> [consulté le 20 avril 2019]
80. Gupta N. Book Review: The ECT Handbook (2nd Edition): The Third Report of the Royal College of Psychiatrists' Special Committee on ECT; By Scott Allan, Paperback, 2005, 244pp, ISBN: 1 904671 22 5, 2008;(4):462.
81. Larousse É. Archive Larousse : Larousse Médical - alcoolémie - alcoolisme. [consulté le 30 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/archives/medical/page/30>
82. OFDT. Produits et addictions, vue d'ensemble - <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/vue-d-ensemble/>. [consulté le 20 avril 2019]
83. michel naudet. Prévention, dépistage et prise en charge précoce du problème d'alcool en médecine générale : essai d'analyse d'un déni collectif - Michel Naudet. https://www.memoireonline.com/06/09/2178/m_Prvention-dpistage-et-prise-en-charge-prcoce-du-problme-dalcool-en-mdecine-gnrle--0.html [consulté le 20 avril 2019]
84. Alcool et dépendance : causes, symptômes et prise en charge . Santé sur le net. [consulté le 11 avril 2019]. Disponible sur: <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/psychiatrie/addiction/dependance-alcool/>
85. J.P. GOULLÉ, M. GUERBET. ETHANOL : Pharmacocinétique, Métabolisme et méthodes analytiques <https://docplayer.fr/7786156-Ethanol-pharmacocinetique-metabolisme-et-methodes-analytiques.html>. [consulté le 20 avril 2019]
86. La loi sur l'alcool - 1. [consulté le 26 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.caat.online.fr/loi/alcool.htm>
87. Alcool au volant. [consulté le 30 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F2881>

88. triangle olivenstein. [consulté le 26 mars 2019]. Disponible sur: http://images.slideplayer.fr/11/3229024/slides/slide_10.jpg
89. Brust, J.C.M. aspects neurologique de l'addiction. Elsevier Masson; 2007.
90. Marie N, Noble F. Dépendance aux drogues : avancées de la neurobiologie et perspectives thérapeutiques. /data/revues/07554982/v41i12sP1/S0755498212005027/. 14 déc 2012; [consulté le 20 avril 2019]
91. ordre national des chirurgiens dentistes. mecanisme d'addiction-infosdentistesaddictions.org. [consulté le 20 avril 2019]
92. Comprendre les mécanismes neurobiologiques. [consulté le 1 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.addictaide.fr/comprendre-les-mecanismes-neurobiologiques/>
93. Le système de récompense. [consulté le 1 avril 2019]. Disponible sur: <http://kajulties.e-monsite.com/pages/le-systeme-de-recompense.html>
94. système de récompense. [consulté le 1 avril 2019]. Disponible sur: <http://perso.numericable.fr/jeanpierre.paquet/neurosc/dossiers.html>
95. Les circuits du stress. [consulté le 26 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module3/pec/apprentissage/n euroana/stress/stress2.htm>
96. Que nous dit la science des addictions ?. [consulté le 1 avril 2019]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/que-nous-dit-la-science-des-addictions>
97. Effets de l'alcool sur le corps. [consulté le 26 mars 2019]. Disponible sur: <https://aide-alcool.be/effets-de-l-alcool-sur-le-corps>
98. L'alcool, les boissons alcoolisées c'est quoi? Que représente un verre d'alcool ? - alcoolinfoservice. Alcool Info Service. [consulté le 20 avril 2019]
99. Dr Olivier COTTENCIN. Alcool : quelle prise en charge pour quels objectifs Place des psychothérapies et des médicaments ?. Disponible sur : <http://formathon.fr/Formathon/458/alcool-quelle-prise-en-charge-pour-quels-objectifs> [consulté le 20 avril 2019]
100. Prof Daniele Zullino, Service d'addictologie, Département de santé mentale et de psychiatrie, Hôpitaux Universitaires de Genève. Principes du traitement addictolytique. ADDICTOHUG. 2017. [consulté le 20 avril 2019]
101. Alcool Info Service. Alcool Info Service. [consulté le 24 avril 2019]. Disponible sur: <http://www.alcool-info-service.fr>
102. Dr Urso Baiardo, Service d'addictologie, C.H. Roubaix. alcoologie et addictologie novembre 2014, 2 (36); 97-104
103. Figure 2. An illustration of the mechanism of action of the three... ResearchGate. [consulté le 30 mai 2019]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/An-illustration-of-the-mechanism-of-action-of-the-three-medications-currently-approved-by_fig2_270911122

104. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. LIORESAL 10 mg, comprimé sécable -. [5 mai 2019]
105. Baclofène base de données publique <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64073783&typedoc=N>[consulté le 5 mai 2019]
106. Baclofène : l'ANSM accorde finalement l'autorisation de mise sur le marché. Revue Pharma. 2018.
107. Baclofène : la commission de l'ANSM favorable à son utilisation dans l'alcoolodépendance... mais pas à la demande d'AMM. Le Quotidien du Médecin.
108. beaupretre annabelle. baclofène et dépendance à l'alcool. <https://studylibfr.com/doc/2418115/baclof%C3%A8ne-et-d%C3%A9pendance-%C3%A0-l-alcool> [consulté le 5 mai 2019]
109. Traitement de l'alcoolisme par le baclofène. [consulté le 1 avril 2019]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/12501431-Traitement-de-l-alcoolisme-par-le-baclofene.html>
110. Troubles de la sudation : hyperhidrose et hypohidrose - Thérapeutique Dermatologique. [https://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article 1155](https://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article%201155) [consulté le 5 mai 2019]
111. Le Baclofen dans le traitement de la dépendance à l'alcool. ADDICTOHUG. 2019.<https://pro.addictohug.ch/le-baclofen-dans-le-traitement-de-la-dependance-a-lalcool/> [consulté le 5 mai 2019]
112. Bschor T, Henssler J, Müller M, Baethge C. Baclofen for alcohol use disorder— a systematic meta-analysis. Acta Psychiatr Scand. 2018;138(3):232-42.
113. Études Alpadir et Bacloville : le baclofène réduit la consommation d'alcool mais n'entraîne pas l'abstinence. Le Quotidien du Médecin.
114. Fudin PJ, PharmD, DAIPM, FCCP, Raouf F et M, PharmD, et al. A Review of Skeletal Muscle Relaxants For Pain Management. Practical Pain Management. 2014;39(6):427-435
115. Elisabeth Kübler-Ross - Le chemin de deuil. JulG7 - Le blog. 2010. <http://www.julg7.com/blog/2010/05/22/elisabeth-kubler-ross-le-chemin-de-deuil/> [consulté le 5 mai 2019]
116. HAS 2010. La prise en charge d'un trouble bipolaire Vivre avec un trouble bipolaire.https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-01/ald_23_gp_troublebipolaire_web.pdf [consulté le 5 mai 2019]
117. troubles bipolaires psycom.org. [consulté le 5 mai 2019]
118. Kusumakar, V. , Yatham, L. N. et Parikh, S. Vivre avec le trouble bipolaire : guide destiné aux patients. Division des produits pharmaceutiques laboratoires Abbott;

119. Pétrieux B. Bipolarité. Revivre. [consulté le 16 avril 2019]. Disponible sur: <https://www.revivre.org/bipolarite/>
120. Le trouble bipolaire dans le film Silver Linings Playbook. ADDICTOHUG. 2017 [consulté le 20 avril 2019]. Disponible sur: <https://addictohug.ch/le-trouble-bipolaire-dans-le-film-silver-linings-playbook/>
121. Schulz P, Bertrand D médecin). Traitements biologiques en psychiatrie.. De Boeck; 2013. (Psychopharmacologie clinique: 2).
122. Anne Katrin Külz ,auteur correspondant Sarah Landmann , Barbara Cludius , Birgit Hottenrott , Nina Rose , Thomas Heidenreich , Elisabeth Hertenstein , Ulrich Voderholzer ,et Steffen Moritz. Mindfulness-based cognitive therapy in obsessive-compulsivedisorder. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4239327/> [consulté le 5 mai 2019]
123. Picardi A, Gaetano P. Psychotherapy of mood disorders. Clin Pract Epidemiol Ment Health CP EMH. 2014;10:140-58.
124. Guidi J., Fava G.A., Fava M., Papakostas G.I. Efficacy of the sequential integration of psychotherapy and pharmacotherapy in major depressive disorder: A preliminary meta-analysis. 2011; <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/efficacy-of-the-sequential-integration-of-psychotherapy-and-pharmacotherapy-in-major-depressive-disorder-a-preliminary-metaanalysis/CA0F40376D8FEF0D27C5848877525A72>[consulté le 5 mai 2019]
125. al SJ et. A meta-analysis of relapse rates with adjunctive psychological therapies compared to usual psychiatric treatment for bipolar disorders. - PubMed - NCBI. <https://academic.oup.com/ijnp/article/10/1/123/628032> [consulté le 5 mai 2019]
126. Haffen E, Sechter D. Le traitement des troubles bipolaires. L'Encephale. 2006;32(Part 2):531-5.
127. Chad D. Morris , David J. Miklowitz et Jeanette A. Waxmonsky. Family-focused treatment for bipolar disorder in adults and youth. [consulté le 15 avril 2019]. Disponible sur: <http://eds.b.ebscohost.com/eds/detail/detail?vid=25&sid=aff230af-29e9-488d-9791-ce670cb4763e%40pdc-v-sessmgr01&bdata=JkF1dGhUeXBIPWlwLHVpZCZsYW5nPWZyJnNpdGU9ZWRzLWxpdmUmc2NvcGU9c2l0ZQ%3d%3d#AN=17417810&db=cmedm>
128. Colom F, Vieta E, Corominas J, Martinez-Aran A, Reinares M, Goikolea JM, 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;(4):402.
129. OMS. Education Thérapeutique du Patient. Disponible sur: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/145296/E93849[consulté le 16 avril 2019]
130. Éducation thérapeutique et schizophrénie : Quels buts ?. [consulté le 12 avr 2019]. Disponible sur: <http://eds.a.ebscohost.com/eds/detail/detail?vid=1&sid=dc7edb9b-a13d-43de-b9dc-82c65d879fe8%40sessionmgr4009&bdata=JkF1dGhUeXBIPWlwLHVpZCZsYW5nPWZyJnNpdGU9ZWRzLWxpdmUmc2NvcGU9c2l0ZQ%3d%3d#AN=85914086&db=edo>

131. Colom F, Vieta E, Azorin J-M. Manuel de psychoéducation pour les troubles bipolaires.
132. Psychoeducation in bipolar patients with comorbid personality disorders:[consulté le 12 avril 2019]. Disponible sur : <http://eds.a.ebscohost.com/eds/detail/detail?vid=1&sid=c1a663aa-3e62-46a7-950f-abd77b769c93%40sdc-v-ses-smgr01&bdata=JkF1dGhUeXBIPWlwLHVpZCZsYW5nPWZyJnNpdGU9ZWZLWxpdmUmc2NvcGU9c2l0ZQ%3d%3d#AN=13604422&db=edb>
133. 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;112(1-3):30-5.
134. L'alliance thérapeutique:[consulté le 12 avr 2019]. Disponible sur: <http://eds.a.ebscohost.com/eds/detail/detail?vid=1&sid=1758afb9-68fa-4874-9ecc-1d895624d308%40sdc-v-sessmgr01&bdata=JkF1dGhUeXBIPWlwLHVpZCZsYW5nPWZyJnNpdGU9ZWRzLWxpdmUmc2NvcGU9c2l0ZQ%3d%3d#AN=lille.273392&db=cat04218a>
135. Dr Laurent Urso, Chef du service d'addictologie, CH Roubaix. Prise en Charge des patients toxicomanes en milieu hospitalier. [consulté le 16 avril 2019]
136. Le cercle de Prochaska et Di Clemente - intervenir-addictions.fr, le portail des acteurs de santé. [consulté le 27 mars 2019]. Disponible sur: <https://intervenir-addictions.fr/intervenir/le-cercle-de-prochaska-et-di-clemente/>
137. Alcool : sevrage - Prise en charge. base de données publique <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69724187>[consulté le 16 avril 2019]
138. [entretien-motivationnel-cercle-prochaska-et-diclemente-addiction-dependance-tcc.jpg](http://e-psi.fr/wordpress/wp-content/uploads/2018/12/entretien-motivationnel-cercle-prochaska-et-diclemente-addiction-dependance-tcc.jpg) (960×720). [consulté 8 avril 2019]. Disponible sur: <https://e-psi.fr/wordpress/wp-content/uploads/2018/12/entretien-motivationnel-cercle-prochaska-et-diclemente-addiction-dependance-tcc.jpg>
139. ADDICTION SEVERITY INDEX - TSR. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/echelle_asi-annexe_2_des_recommandations.pdf[consulté le 16 avril 2019]
140. Paille F. La maladie alcoolique: Le traitement de l'alcoolodépendance. *Rev Médecine Interne.* 2001 ;22(Supplement 4):410s-2s.
141. Kosten TR, O'Connor PG. Management of Drug and Alcohol Withdrawal. *N Engl J Med.* 2003 ;348(18):1786-95.
142. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining Comorbidity: Implications for Understanding Health and Health Services. *Ann Fam Med.* 2009;7(4):357-63.
143. Cours. [consulté le 8 avril 2019]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/hepato-gastro-enterologie/enseignement/item45/site/html/4.html>
144. Automesure – Questionnaire dépendance à l'alcool. [consulté le 8 avril 2019]. Disponible sur: http://www.automesure.com/Pages/formulaire_alcool.html

145. score cushman. [consulté le 8 avril 2019]. Disponible sur: <https://formathon.fr/ftp/2018/book/addiction-alcool-1.png>
146. Pr Gilbert Lagrue. Dépendance+à+l'héroïne,+au+tabac +et+à+l'alcool+ :+ prise +en+charge+thérapeutique.jpg. [consulté le 8 avril 2019]. Disponible sur: <http://slideplayer.fr/slide/9474900/29/images/34/D%C3%A9pendance+%C3%A0+l%E2%80%99h%C3%A9ro%C3%AFne,+au+tabac+et+%C3%A0+l%E2%80%99alcool+:+prise+en+charge+th%C3%A9rapeutique.jpg>
147. Guide : Le journal des humeurs. bipolairemd2008.forum-actif.eu. [consulté le 12 avril 2019]. Disponible sur: <http://bipolairemd2008.forum-actif.eu/t4595-guide-le-journal-des-humeurs>
148. UNAFAM. Apprendre à vivre avec des troubles bipolaires : Guide à l'usage des patients et de leurs proches. Disponible sur: https://www.unafam.org/IMG/pdf/vivre_troubles_bipolaires_web [consulté le 16 avril 2019]
149. Dr Giachetti. les traitements psychotherapiques et les mesures psycho-educatives dans le trouble bipolaire. Disponible sur: <https://www.sfapsy.com/images/stories/deuxiemecongres/conferences/Traitements-psycho-educatifs>. [consulté le 16 avril 2019]
150. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Interactions médicamenteuses et cytochromes -
151. CTAH-Recherche. CTAH-Recherche, Le FAST : Evaluation du Fonctionnement chez les patients bipolaires. CTAH. <https://ctah.eu/espaces.php> [consulté le 16 avril 2019]



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : WOSCIH YANN INE : 03020276079

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 24 / 10 / 2019 à 18 h. 15 Amphithéâtre ou salle : Curie

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

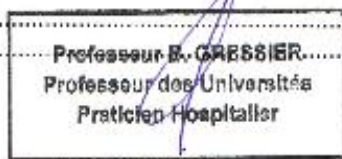
Avis du directeur de thèse

Nom : GRESSIER Prénom : Bernard

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 11/09/2019
Signature:



Avis du président du jury

Nom : DINE Prénom : Thierry

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 11/9/19
Signature:

Décision du Doyen

- Favorable
- Défavorable

Le Doyen
17/9/19
B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs,

Université de Lille
Faculté Pharmacie de LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : WOJCIK
Prénom : Yann

Titre de la thèse : troubles bipolaires et addictologie

Mots-clés : Troubles bipolaires – Traitements psychotiques atypiques – alcoolodépendance – Baclofène – Sémiologie – Rôle du pharmacien

Résumé :

Les données Françaises confirment les données Anglo-saxonnes, qui suggèrent que les troubles bipolaires concernant 1 à 4 % de la population co-occurrent avec la consommation abusive de substances psychoactives notamment l'alcool représentée à 50% dans les études parmi cette population.

Ceux-ci comptent parmi les dix pathologies les plus coûteuses et les plus invalidantes pour l'OMS.

Les tabous de la société sur les addictions et pathologies psychiatriques sont une difficulté, un frein lors de dépistage, diagnostic, traitement et suivi.

La découverte des neuroleptiques atypiques est une avancée majeure pour la prise en charge et la réduction des effets indésirables par rapport aux autres neuroleptiques.

Les nouveaux traitements de l'alcoolodépendance comme le Baclofène ne se basent plus sur le seul arrêt de l'alcoolodépendance mais sur la réduction également de celle-ci.

Le pharmacien est essentiel dans l'équipe pluridisciplinaire pour le traitement et le suivi du patient, de par sa proximité, sa disponibilité, son écoute et ses conseils.

Les nouveaux outils du pharmacien comme les entretiens pharmaceutiques, le dossier médical partagé et le dossier pharmaceutique devraient améliorer et faciliter le soin des patients et les relais inter professionnels.

L'avancée des thérapeutiques tant pharmacologiques que psychologiques devrait permettre une prise en charge plus appropriée de la pathologie et de l'alcoolodépendance.

Membres du jury :

Président : Monsieur Thierry DINE
Professeur de pharmacie clinique (PU-PH) - Faculté de pharmacie-
Université de Lille - Praticien hospitalier au CH de Loos-Haubourdin

Assesseur : Monsieur Bernard GRESSIER
Professeur de pharmacologie (PU-PH) - Faculté de pharmacie -
Université de Lille - Praticien hospitalier au CH d'Armentières

Membres : Mme Marion ROBERT
Extérieurs Docteur en pharmacie hospitalière au CH Douai

Mme Brigitte DUPONT
Docteur en pharmacie hospitalière à la Polyclinique d'Hénin
Beaumont