



FACULTÉ DE MÉDECINE

**Trouble de l'Humeur Bipolaire et
Bilan diagnostique pluridisciplinaire :
Revue de la littérature et Étude de cas**

THÈSE DE MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine de Nice

Le 27 octobre à 19 heures

Par

François VEYRUN

Né le 18/01/1979 à Nîmes
Interne en Psychiatrie

Pour obtenir le grade de

Docteur en Médecine (Diplôme d'État)

JURY :

Monsieur le Professeur D. PRINGUEY	Président du jury
Monsieur le Professeur Ph. ROBERT	Assesseur
Monsieur le Professeur P. STACCINI	Assesseur
Madame le Docteur J. LOFTUS IVALDI	Assesseur et Directrice de Thèse
Madame le Docteur V. AUBIN	Assesseur

UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au **1er novembre 2014** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen	M. BAQUÉ Patrick
Assesseurs	M. ESNAULT Vincent M. CARLES Michel Mme BREUIL Véronique
Conservateur de la bibliothèque	Mme DE LEMOS
Chef des services administratifs	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel
Professeurs Honoraires	
M. BALAS Daniel	M. LALANNE Claude-Michel
M. BLAIVE Bruno	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BOQUET Patrice	M. LAZDUNSKI Michel
M. BOURGEON André	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. BOUTTÉ Patrick	M. LE BAS Pierre
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LE FICHOUX Yves
Mme BUSSIERE Françoise	M. LOUBIERE Robert
M. CHATEL Marcel	M. MARIANI Roger
M. COUSSEMENT Alain	M. MASSEYEFF René
M. DAR COURT Guy	M. MATTEI Mathieu
M. DELMONT Jean	M. MOUIEL Jean-J
M. DEMARD François	Mme MYQUEL Martine
M. DOLISI Claude	M. OLLIER Amédée
M. FREYCHET Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. GÉRARD Jean-Pierre	M. SCHNEIDER Maurice
M. GILLET Jean-Yves	M. TOUBOL Jacques
M. GRELLIER Patrick	M. TRAN Dinh Kiem
M. HARTER Michel	M. ZIEGLER GÉRARD
M. INGLES AKIS Jean-André	
M.C.A. Honoraire	Melle ALLINE Madeleine
M.C.U. Honoraires	M. ARNOLD Jacques M. BASTERIS Bernard

Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
 M. EMILIOZZI Roméo
 M. GASTAUD Marcel
 M.GIRARD-PIPAU Fernand
 M. GIUDICELLI Jean
 M. MAGNÉ Jacques
 Mme MEMRAN Nadine
 M. MENGUAL Raymond
 M. POIRÉE Jean-Claude
 Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M. BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M. BOILEAU Pascal (50.02)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M. FENICHEL Patrick Reproduction (54.05)	Biologie du Développement et de la
M. FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M. GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M. GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M. GRIMAUD Dominique (48.01)	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M. HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M. HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
Mme LEBRETON Élisabeth Esthétique ((50.04)	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et
M. MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. MOUROUX Jérôme (51.03)	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M. PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M. QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M. SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M. THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M. VAN OBBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

PROFESSEURS PREMIÈRE CLASSE

M. BAQUE Patrick	Anatomie – Chirurgie Générale (42.01)
M. BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M. BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M. BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M. BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)

Mme CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M. DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M. ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.GENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme ICHAI Carole (48.01)	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M.LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M. PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M. RAUCOULES-AIMÉ Marc (48.01)	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale
Mme RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M. ROSENTHAL Eric	Médecine Interne (53.01)
M. SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M. THOMAS	Neurologie (49.01)
M. TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIÈME CLASSE

M.ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M. BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M. BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M. BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M. BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
Mme BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M. BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M. CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M. CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M. CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme CHINETTI Guilia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M. DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M. FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M. FREDENRICH Alexandre métaboliques (54.04)	Endocrinologie, Diabète et Maladies
Mlle GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M. GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M. HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M. JOURDAN Jacques (51.03)	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire

M. LEVRAUT Jacques (48.01)	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M. PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M. PRADIER Christian Prévention (46.01)	Épidémiologie, Économie de la Santé et
M. ROGER Pierre-Marie (45.03)	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales
M. ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M. RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M. SADOUL Jean-Louis Métaboliques (54.04)	Endocrinologie, Diabète et Maladies
M. STACCINI Pascal (46.04)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M. TROJANI Christophe (50.02)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. VENISSAC Nicolas (51.03)	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.SAUTRON Jean-Baptiste	Médecine Générale
-------------------------	-------------------

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ALUNNI-PERRET Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M. BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M. DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M. FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M. GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mlle LANDRAUD Luce	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M. PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
Mlle PULCINI Céline (45.03)	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales
M. ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)

M.TESTA Jean
Prévention (46.01)
M. TOULON Pierre

Épidémiologie Économie de la Santé et
Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.HOFLIGER Philippe
Mme POURRAT Isabelle
M. PRENTKI Marc

Médecine Générale
Médecine Générale
Biochimie et Biologie Moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CHATTI Kaouthar
M. DARMON David
M.GARDON Gilles
Mme MONNIER Brigitte
M. PAPA Michel

Biophysique et Médecine Nucléaire
Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M. BERTRAND François
M. BROCKER Patrice
M. CHEVALLIER Daniel
Mme FOURNIER-MEHOUAS Manuella
M. QUARANTA Jean-François

Médecine Interne
Médecine Interne Option Gériatrie
Urologie
Médecine Physique et Réadaptation
Santé Publique

REMERCIEMENTS

Dr LOFTUS

Je suis honoré que vous ayez accepté de diriger ma thèse.

Je vous remercie pour vos conseils et votre patience tout au long de la réalisation de ce travail.

Je suis particulièrement sensible à votre sens clinique et votre bienveillance auprès des patients et des équipes.

Je vous témoigne toute ma gratitude pour m'avoir transmis votre savoir.

Pr PRINGUEY

Vous nous faites l'honneur de présider cette soutenance de thèse.

Je suis particulièrement sensible à votre approche humaniste de notre discipline qui a été précieuse pour ma formation clinique.

Je vous témoigne mon profond respect et ma gratitude pour vos enseignements.

Pr ROBERT

Vous nous faites l'honneur de participer à ce jury.

Merci pour l'intérêt que vous avez porté à mon sujet de thèse.

J'ai particulièrement apprécié votre rigueur scientifique.

Soyez assurés de mon profond respect.

Pr STACCINI

Je vous remercie d'avoir accepté d'intégrer mon jury de thèse, j'en suis honoré.

J'ai particulièrement apprécié votre convivialité et votre approche globale et méthodique des problématiques de santé.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Dr AUBIN

Je vous remercie d'accepter de juger ce travail.

Je suis honoré d'avoir pu travailler dans votre service, sans cette opportunité je n'aurais pu réaliser cette thèse.

Je vous témoigne ma gratitude pour votre écoute et votre confiance.

Je remercie les équipes médicales et soignantes des hôpitaux de Nice, Monaco et Antibes avec lesquelles j'ai travaillé avec plaisir et qui ont enrichi ma pratique professionnelle.

Je remercie ma compagne Célia qui a pu me supporter et me soutenir durant cette aventure et qui m'apporte tant de bonheur au quotidien.

Je remercie ma maman pour son soutien sans faille et sa disponibilité, mon papa, mon frère, ma famille et ma belle famille pour leur présence et leur aide si précieuse.

J'ai une pensée pour tous mes amis et tous les bons moments que nous avons partagés.

SOMMAIRE

I/ Introduction	16
II/ Généralités	
2.1. Historique.....	19
2.2. Nosographie – Classification.....	21
2.2.1. Nosographie CIM 10.....	21
2.2.2. Nosographie DSM 4 TR.....	21
2.2.3. Nosographie DSM 5.....	22
2.2.4. Conception spectrale élargie du trouble bipolaire	24
2.3. Clinique des troubles bipolaires.....	25
2.3.1. Diagnostic positif.....	25
2.3.2. Diagnostics différentiels.....	26
2.3.3. Psychopathologie psychodynamique.....	27
2.3.4. Psychopathologie phénoménologique.....	28
2.4. Aspects en santé publique.....	29
2.4.1. Aspects épidémiologiques.....	29
2.4.2. Aspects médico-économiques.....	31
III/ Actualités et Références dans la prise en charge des troubles bipolaires	
3.1. Le spectre bipolaire.....	35
3.1.1. Définition.....	35
3.1.2. Controverse et réalité épidémiologique.....	35
3.1.3. Analyse dimensionnelle du spectre bipolaire.....	37
3.2. Recommandations.....	38
3.2.1. Généralités.....	38
3.2.2. Prise de décision thérapeutique et pratique clinique.....	38
3.2.3. Recommandations HAS.....	39
3.2.4. Recommandations de la WFSBP.....	44
3.2.5. Recommandations de la CANMAT.....	45
3.2.6. Recommandations de l'APA.....	46
3.3. Aspects cliniques.....	47
3.3.1. Étiopathogénie.....	47
3.3.2. Cognitions.....	49
3.3.3. Psychométrie.....	54
3.3.4. Rythmes et sommeil.....	55
3.4. Aspects paracliniques.....	59
3.4.1. Neuroimagerie.....	59
3.4.2. Biologie.....	61
3.4.3. Génétique.....	65
3.4.4. Explorations fonctionnelles.....	67
3.5. Évolution et Pronostic.....	69
3.5.1. Pathogénie du Trouble Bipolaire.....	69
3.5.2. Complications.....	71
3.6. Thérapeutique.....	72
3.6.1. Psychopharmacologie.....	72
3.6.2. Psychothérapies.....	77
3.6.3. Psychoéducation.....	80
3.6.4. Remédiation cognitive et fonctionnelle.....	81
3.6.5. Thérapeutiques non pharmacologiques.....	82

IV/ ÉVALUATION DIAGNOSTIQUE PLURIDISCIPLINAIRE ET PROGRAMME DE SOINS PERSONNALISÉ

4.1. Introduction.....	86
4.2. Matériel et Méthode.....	86
4.3. Le concept de Plan Personnalisé de Santé.....	87
4.4. Stratégie diagnostique.....	88
4.5. Logistique de l'évaluation et du suivi.....	91
4.6. Modalités d'évaluation.....	92
4.6.1. Évaluation clinique.....	92
4.6.2. Évaluation psychométrique.....	92
4.6.3. Évaluation neuropsychologique.....	96
4.6.4. Évaluation dimensionnelle.....	97
4.6.5. Évaluation biologique.....	98
4.6.6. Évaluation somatique.....	99
4.6.7. Explorations paracliniques.....	99

V/ CAS CLINIQUES

5.1.Cas n° 1 Mademoiselle D.

5.1.1. Anamnèse.....	101
5.1.2. Évolution clinique au cours du séjour hospitalier.....	104
5.1.3. Antécédents.....	104
5.1.4. Évaluation.....	105
5.1.5. Discussion.....	110
5.1.6. Réévaluation à 6 mois.....	111

5.2.Cas n° 2 Monsieur R

5.2.1. Anamnèse.....	112
5.2.2. Indication et place du BDP dans le parcours de soin.....	114
5.2.3. Antécédents.....	114
5.2.4. Evaluation.....	115
5.2.5. Recommandations de prise en charge formulées à l'issue de l'évaluation.....	122
5.2.6. Discussion.....	122
5.2.7. Réévaluation à 6 mois.....	123

5.3.Cas n° 3 Monsieur D.

5.3.1. Anamnèse.....	125
5.3.2. Antécédents.....	126
5.3.3. Évaluation.....	127
5.3.4. Recommandations de prise en charge formulées à l'issue de l'évaluation.....	130
5.3.5. Discussion.....	131
5.3.6. Réévaluation à 6 mois.....	132

5.4.Cas n° 4 Mademoiselle M.

5.4.1. Anamnèse.....	133
5.4.2. Antécédents.....	134
5.4.3. Évaluation.....	135
5.4.4. Recommandations de prise en charge formulées à l'issue de l'évaluation.....	140
5.4.5. Discussion.....	140
5.4.6. Réévaluation à 6 mois.....	141

5.5. Cas n° 5 Mademoiselle N.	
5.5.1. Éléments de biographie.....	142
5.5.2. Histoire de la maladie.....	142
5.5.3. Antécédents.....	143
5.5.4. Évaluation.....	143
5.5.5. Discussion.....	148
5.5.6. Réévaluation à 6 mois.....	149
5.6. Cas n° 6 Mademoiselle G.	
5.6.1. Biographie.....	150
5.6.2. Histoire de la Maladie.....	151
5.6.3. Antécédents.....	153
5.6.4. Évaluation.....	154
5.6.5. Recommandations de prise en charge formulées à l'issu de l'évaluation.....	159
5.6.6. Discussion.....	160
5.6.7. Réévaluation à 6 mois.....	161
5.7. Cas n° 7 Madame B.	
5.7.1. Anamnèse.....	162
5.7.2. Antécédents.....	165
5.7.3. Évaluation.....	166
5.7.4. Discussion.....	170
5.7.5. Réévaluation à 6 mois.....	171
5.8. Cas n° 8 Monsieur P.	
5.8.1. Anamnèse.....	172
5.8.2. Antécédents.....	172
5.8.3. Évaluation.....	173
5.8.4. Discussion.....	177
5.8.5. Réévaluation à 6 mois.....	178
5.9. Cas n° 9 Mademoiselle K.	
5.9.1. Éléments de biographie.....	179
5.9.2. Histoire de la maladie.....	179
5.9.3. Antécédents.....	180
5.9.4. Évaluation.....	181
5.9.5. Discussion.....	185
5.9.6. Réévaluation à 6 mois.....	186
5.10. Cas n° 10 Monsieur Da.	
5.10.1. Biographie.....	187
5.10.2. Histoire de la maladie.....	187
5.10.3. Antécédents.....	188
5.10.4. Évaluation.....	189
5.10.5. Discussion.....	194
5.11. Cas n° 11 Mademoiselle A.	
5.11.1. Biographie.....	195
5.11.2. Histoire de la maladie.....	195
5.11.3. Antécédents.....	595
5.11.4. Évaluation.....	196
5.11.5. Discussion.....	200
5.11.6. Réévaluation à 6 mois.....	201
VI/ RÉSULTATS.....	203
VI/ ÉTUDE DE LA POPULATION	
6.1. Caractéristiques socio-démographiques de la population étudiée.....	206

	12
6.2. Caractéristiques cliniques.....	206
6.3. Caractéristiques thérapeutiques.....	209
VII/ Conclusion	212
Bibliographie	213
Annexes	218

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AD	Antidépresseur
AMM	Autorisation de mise sur le marché
APA	Antipsychotique atypique
BDP	Bilan diagnostique pluridisciplinaire
CBG	Consensus based guide lines
EBG	Évidence based guide lines
ECT	Électro convulsivo thérapie
EDM	Épisode dépressif majeur
ESPT	État de stress post-traumatique
FDRCV	Facteur de risque cardiovasculaire
FFT	Thérapie ciblée sur la famille
HAS	Haute autorité de santé
IMAO	Inhibiteur de la monoamine oxydase
IRSNa	Inhibiteur des récepteurs à la sérotonine et à la noradrénaline
IRSS	Inhibiteur sélectif des récepteurs à la sérotonine
MADRS	Mongomery Asperg Depression Rating Scale
MBCT	Mindfulness based cognitive thérapy
PPS	Plan personnalisé de santé
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
rTMS	Stimulation magnétique transcranienne répétée
SCID	Structured Clinical Interview for the DSM-IV
TAG	Trouble anxieux généralisé
TB	Trouble bipolaire
TB1	Trouble bipolaire type 1
TB2	Trouble bipolaire type 2

TBns	Trouble bipolaire non spécifié
TCC	Thérapies comportementales et cognitives
TDAH	Trouble Déficit Attentionnel avec Hyperactivité
TIPARS	Thérapie inter-personnelle et aménagement des rythmes sociaux
ToM	Théory of mind
TR	Thymorégulateur
YMRS	Young Mania Rating Scale

I - INTRODUCTION

I/ INTRODUCTION

Ce travail concerne le trouble bipolaire de l'humeur qui représente pour le clinicien un diagnostic aux enjeux importants car il conditionne l'évolution et le pronostic fonctionnel.

Le trouble bipolaire est difficile à identifier et à caractériser compte tenu de l'aspect fluctuant du tableau clinique.

Le retard du diagnostic représente pourtant une perte de chance sur le plan psychologique, somatique et socio-professionnel et a un impact majeur sur les coûts directs et indirects supportés par la collectivité.

J'ai rédigé ce travail sur le thème du bilan diagnostique pluridisciplinaire (BDP) dédié au trouble bipolaire qui est proposé en hôpital de jour aux patients dont la symptomatologie est atypique, résistante ou associée à des comorbidités psychiatriques ou somatiques.

La réunion de concertation réalisée à l'issue du BDP permet d'élaborer un plan personnalisé de santé (PPS) dont le but est de proposer une prise en charge consensuelle et individualisée.

Dans une première partie, une revue de la littérature vise à identifier les déterminants de l'évaluation diagnostique et thérapeutique ainsi que les recommandations de bonne pratique clinique.

Dans une seconde partie, une présentation détaillée du BDP a été effectuée ; celle-ci est ensuite illustrée à partir de onze cas.

Dans une dernière partie, une description de la population a été effectuée sur les paramètres socio-démographiques, cliniques et thérapeutiques.

Concernant les cas exposés dans ce mémoire, chacun des patients a été rencontré et pris en charge au cours de ma formation clinique au cours du sixième semestre de l'internat.

Les résultats de ces évaluations sont exposés de façon détaillée et discutés au regard des données consensuelles et de la singularité de chacun des patients.

II - GÉNÉRALITÉS

II/ GÉNÉRALITÉS

2.1. Historique

Depuis l'Antiquité, Hippocrate (moins 460 avant J-C), puis, Arrêté de Cappadoce (IIe siècle après J-C), médecins grecs, évoquent un lien entre manie et mélancolie. La frénésie est également citée et se distingue de la manie par un état fébrile.

Au XIXème siècle, les aliénistes Pinel et Esquirol décrivent plusieurs formes « d'aliénation mentale » qui représentent alors une pathologie unique déclinée sous différentes « espèces » dont la manie et la mélancolie¹ qui restent des entités cliniques distinctes et autonomes.

Au XIXème siècle, Wilhelm Griesinger en 1845 écrit sur « les troubles alternants saisonniers »² Jean-Pierre Falret (1794-1870) introduit le terme de « Folie circulaire »³, Jules Baillarger (1809-1890) celui de « folie à double forme »⁴. Ces deux auteurs publient la même année en 1854 ce qui entrainera une querelle d'antériorité sur cette découverte.

Il apparaît une conception synchronique du trouble qui était considéré auparavant de façon parcellaire. Le concept de maladies mentales multiples et autonomes succède à celui d'une « aliénation » unique.

Au XXème siècle **Emil Kraepelin (1856-1926)** décrit en 1913 la « Folie maniaque-dépressive »⁵. Cette conception met l'accent sur l'aspect endogène et héréditaire de la maladie ainsi qu'une description des modalités évolutives des symptômes notamment leur caractère cyclique et récurrent.

Il apparaît alors un modèle unitaire de « psychose périodique » dont le modèle s'oppose

¹ P. Pinel, Traité médico-philosophique sur l'aliénation mentale ou la manie, Richard, Caille et Ravier, Paris, 1800, 2e éd. 1809 (rééd. 2e éd. J. Garabé et D.B. Weiner, Les Empêcheurs de penser en rond, Paris, 2005)

² Griesinger, Wilhelm: Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten, für Ärzte und Studierende. Stuttgart, 1845.

³ Falret J.-P., « De la non existence de la monomanie », Paris, Baillière, 1854

⁴ Baillarger, Jules Essai de classification des maladies mentales. Paris, V. Masson, 1854

⁵ Kraepelin E. La folie maniaco-dépressive, 1913. Trad fr (Géraud M). In : Kraepelin E. - Cent ans de psychiatrie, suivi de la folie maniaco-dépressive. Bordeaux: Mollat; 1997. P. 149-349.

alors à celui de la « démence précoce ». La description clinique met en évidence un continuum entre manie et dépression qui préfigure la conception psychopathologique actuelle des troubles bipolaires.

En France, **Deny** et **Camus** introduisent en 1907 le terme de psychose maniaco-dépressive (PMD). Leur publication fait découvrir « le modèle Kraepelinien » au milieu médical de l'époque. La PMD est considérée comme une « folie intermittente »⁶ ce qui confirme la dimension chronologique de la pathologie.

Progressivement le terme de « psychose » se substitue à celui de « folie » dans le vocabulaire médical.

En 1957, **Karl Leonhard** différencie dans la classification des psychoses phasiques les troubles bipolaires (psychose maniaco-dépressive), des troubles unipolaires de l'humeur (mélancolie, manie, dépressions et euphories pures)⁷

Karl Leonhard refuse ainsi la dichotomie de la PMD et des démences précoces.

Jules Angst en 1966 et **Carlo Perris** en 1967 retiennent finalement la terminologie de « trouble bipolaire »⁸ qui marque le début de l'ère contemporaine de la psychiatrie des troubles de l'humeur. C'est à partir de 1970 que se sont dessinés les deux degrés que l'on distingue aujourd'hui : les troubles bipolaires de type I et de type II.

Klerman, en 1981, distingue six catégories de troubles bipolaires et vingt ans après,⁹

Akiskal et **Pinto** individualisent huit formes différentes¹⁰

⁶ Deny G. et Camus P., Les Folies intermittentes, La Psychose maniaque-dépressive, éditions JB Baillière et fils, les actualités médicales, 1907 loc cité Sérieux, Capras, Rogues de Fursac, Kirn

⁷ En 1957, Karl Leonard différencie dans la classification des psychoses phasiques les troubles bipolaires (psychose maniaco-dépressive), des troubles unipolaires de l'humeur (mélancolie, manie, dépressions et euphories pures).

⁸ Jules Angst, Andreas Mameros. Bipolarity from ancient to modern times&: conception, birth and rebirth. Journal of Affective Disorders (2000).

⁹ Klerman G. L., 1981, The Spectrum of Mania , Comprehensive Psychiatry, 22 (1) : 11-20.

¹⁰ Akiskalh. S., PINTO, 1999, † The Evolving Bipolar Spectrum. Prototypes i, ii, iii and iv ‡,The Psychiatry Clinics of North America, 22 (3) : 517-534.

2.2. Nosographie - Classification

2.2.1. Nosographie CIM 10 :

La « Classification internationale des maladies » (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, ICD) dans sa dixième version révisée place le trouble de l'humeur bipolaire parmi les troubles de l'humeur de type affectifs (f30 - f39) dans le chapitre 5. On y retrouve trois entités cliniques dont le trouble affectif bipolaire, l'épisode maniaque et le trouble dépressif récurrent.

2.2.2. Nosographie DSM 4 TR

De manière synthétique concernant le DSM4, on peut considérer que les troubles bipolaires sont catégorisés en TB de type I, TB de type II et TB non spécifié et trouble cyclothymique. D'autre part, il apparaît quatre types d'épisodes: maniaques, hypomaniaques, dépressifs et mixtes. L'approche nosographique de la CIM10 et du DSM4 est de type catégorielle.

Figure 1

CLASSIFICATION CIM VERSUS DSMIV

DSM-IV	CIM 10
TROUBLE BP-I	TROUBLE AFFECTIF BP
F30.x – « M » isolé	F31.0 – « m » le + récent
F31.0 – « m » le + récent	F31.1 – « M » sans sp
F31.x – « M » le + récent	F31.2 – « M » avec sp
F31.6x- « MD » le + récent	F31.3 – « D » leg/moy
F31.x – « D » le + récent	F31.4 – « D » sév. sans sp
F31.9 – « NS » le + récent	F31.5 – « D » sév. Avec sp
	F31.6 – « MD »
Trouble BP-II (F31.8)	F31.7 en rémission
	F 31.8 autres
Troubles Cyclothymique (F34.0)	« M » récurrents
	Trouble BP- II
Trouble BP NS (F30.9)	F31.9 BP sans précision

m = épisode hypomaniaque - **M** = épisode maniaque - **Sp** = symptômes psychotiques - **MD** = épisode mixte

2.2.3. Nosographie DSM 5 :

Cette nouvelle classification abandonne le système de classification multiaxial. Le trouble bipolaire appartient à la Section II: « Critères diagnostiques et Codes », dans la rubrique « Maladie bipolaire et troubles apparentés », on retrouve sept entités cliniques :

- Le trouble bipolaire type 1
- Le trouble bipolaire type 2
- Le trouble cyclothymique
- Le trouble bipolaire induit par substance ou médication et troubles associés
- Le trouble bipolaire secondaire aux autres étiologies médicales
- Autres caractéristiques de bipolarité et troubles associés
- Trouble bipolaire non spécifié et troubles associés

Dans la dernière classification DSM5, il apparaît une évolution conceptuelle avec une approche à la fois catégorielle et dimensionnelle. Parmi les critères diagnostiques on considère désormais: le niveau d'énergie ou d'activité (manie/hypomanie) et une notion de « caractéristiques mixtes » avec une définition plus précise du trouble bipolaire non spécifique. La mention avec « caractéristiques mixtes » peut s'appliquer à la fois aux épisodes dépressifs dans le cadre d'un TB 1, d'un TB 2, d'un TB non spécifié ou d'un trouble dépressif. Une analyse dimensionnelle de la sémiologie des troubles bipolaires constitue donc la principale évolution de cette nosographie.

Les TB type 2 ½ seront désormais considérés comme troubles cyclothymiques. Les TB 3 seront intégrés aux états maniaques ou hypomaniaques induits par les traitements.

Concernant la notion de « niveau d'énergie », c'est un nouveau paramètre diagnostique pour la manie et l'hypomanie :

✓ Pour la manie, il est cité

Critère A : « a distinct period of abnormally and persistently elevated, expansive, or irritable mood and abnormally and persistently increased activity or energy. »

✓ Pour l'hypomanie, il est cité :

Critère A : « a distinct period of abnormally and persistently elevated, expansive, or irritable mood and persistently increased activity or energy. »

Il conviendra donc d'apprécier le caractère pathologique de l'augmentation d'énergie sur la durée.

La notion d'énergie reste difficile à apprécier en terme de clinique psychiatrique dans la mesure où elle peut concerner à la fois le fonctionnement psychoaffectif et le domaine psychomoteur.

Concernant le virage de l'humeur induit par les antidépresseurs, on parle désormais de manie induite et d'hypomanie induite par ces traitements.

Une nouvelle entité clinique apparaît : l'hypomanie subsyndromique, qui correspond à un épisode de durée brève (2 ou 3 jours) ou plus long (4 jours et plus) avec un nombre de symptômes limités à 2 (critère B). Cette nouvelle catégorie diagnostique a été ajoutée pour améliorer la description des TB non spécifiés.

Concernant les caractéristiques mixtes, il apparaît les critères suivants :

Figure 2

CARACTÉRISTIQUES MIXTES SELON DSM V

Manie ou Hypomanie + 3 symptômes	Caractéristiques mixtes pour un épisode dépressif majeur : Dépression majeure + 3 symptômes
Dysphorie importante ou humeur dépressive	Humeur élevée, expansive
Diminution de l'intérêt ou du plaisir	Augmentation de l'estime de soi, idées de grandeur
Ralentissement psychomoteur	Plus grande communicabilité
Fatigue ou perte d'énergie	Fuite des idées
Dévalorisation ou culpabilité excessive	Augmentation de l'énergie ou de l'activité
Pensées de mort récurrentes, idées suicidaires	Engagement excessif dans des activités à potentiel élevé de conséquences dommageables.
Réduction du besoin de sommeil	Réduction du besoin de sommeil

2.2.4. Conception spectrale élargie du trouble bipolaire :

La conception du trouble bipolaire a évolué vers une approche dimensionnelle de la pathologie. Depuis les classifications précédentes qui prennent en compte le spectre bipolaire de façon restreinte, il existe un important débat et des controverses autour de l'approche nosographique à adopter notamment en matière de dépistage. Les critiques qui concernent l'approche diagnostique catégorielle s'appuient sur l'hétérogénéité du spectre bipolaire. La tendance actuelle est de considérer désormais l'ensemble du spectre et de reconsidérer les classifications dites larges (figure 3).

Les études épidémiologiques permettent d'estimer les proportions suivantes :

- TB I 0,6 %
- TB II 0,4 %
- TB sub-syndromique 1,4 %

Nous reviendrons dans la partie suivante sur la conception actuelle du spectre bipolaire au regard de la recherche fondamentale et clinique et de son impact sur la prise en charge des patients.

Figure 3

CLASSIFICATIONS SPECTRALES LARGES

Le spectre large (Klerman, 1981)		Le spectre large (Akiskal & Pinto) 1999	
1. Bipolaire de type I	EDM et manie	1. Bipolaire de type I	Manie
2. Bipolaire de type II	EDM et hypomanie	3. Bipolaire de type I ½	Hypomanie chronique
3. Bipolaire de type III	Symptômes dépressifs et hypomanie	2. Bipolaire de type II	Hypomanie spontanée
4. Bipolaire IV	Troubles secondaires à substances ou maladie	4. Bipolaire II ½	Cyclothymique
5. Bipolaire V	EDM et antécédents familiaux de trouble bipolaire	5. Bipolaire III	Manie ou hypomanie suite à la prise d'antidépresseur
6. Bipolaire VI	Manie «monopolaire»	6. Bipolaire III ½	Bipolarité révélée par un abus de stimulant
		7. Bipolaire IV	Dépression hyperthymique

2.3. Clinique des troubles bipolaires

2.3.1. Diagnostic positif

Le diagnostic précoce du TB semble déterminer l'évolution ultérieure. Sa prise en charge précoce permet entre autre de limiter les errances thérapeutiques aux effets délétères. Cette étape clef permet d'optimiser les capacités de récupération fonctionnelle et de maintien de l'autonomie. Par ailleurs, le dépistage précoce permet de diminuer le risque suicidaire qui représente la complication majeure de la pathologie.

Ce diagnostic s'appuie sur une sémiologie clinique complexe dont les symptômes sont parfois frustrés et ne sont révélés que rétrospectivement. Le diagnostic de trouble affectif bipolaire s'appuie sur une évaluation clinique précise, l'interrogatoire du patient, l'histoire de la maladie et les antécédents. L'interrogatoire de l'entourage est très important, il

permet d'enrichir l'évaluation clinique et de préciser le tableau initial¹¹. Un dépistage doit être envisagé devant un trouble de l'humeur dont la présentation clinique est atypique.

Les outils diagnostiques de premier recours sont les questionnaires d'auto ou d'hétéro-évaluation comme le MDQ de Hirschfeld, le DIGFAST ou la checklist d'hypomanie. Ces outils permettent au clinicien d'effectuer un dépistage des patients présentant un TB. Nous précisons dans la partie suivante les modalités d'utilisation de ces échelles. L'étape suivante concerne le spécialiste qui sera en mesure de caractériser le type de trouble et ses modalités de prise en charge et de suivi.

Nous développerons dans la quatrième partie l'intérêt de réaliser un bilan diagnostique standardisé et pluridisciplinaire dans les cas de tableaux cliniques sévères, résistants ou atypiques ou en cas de doute diagnostique. Il convient bien sûr d'utiliser les critères diagnostiques et l'approche nosographique avec discernement dans la mesure où elle ne suffit évidemment pas à décrire la singularité de chaque tableau clinique et ne permet pas d'y intégrer l'histoire du sujet qui est déterminante dans la genèse et l'évolution de la pathologie.

2.3.2. Diagnostics différentiels

L'errance diagnostique et fréquente est en partie imputable aux diagnostics différentiels nombreux pour cette pathologie. Dans l'étude de Lish et Al¹², on retrouve un délai de latence de dix ans avant la saisie du diagnostic correct de TB.

Dans la population de cette étude, on retrouve l'attribution des diagnostics erronés de trouble de l'humeur unipolaire en première position (44 %), suivie par la schizophrénie en seconde (34 %).

Les symptômes dépressifs masquent souvent un trouble bipolaire, particulièrement pour le

¹¹Manuel de psychiatrie, 2ème édition ; Julien-Daniel Guelfi, Frédéric Rouillon, Elsevier Masson, mars 2012, ISBN: 9782294711572

¹² Lish Jd, Dime-Meenan S, Whybrow Pc *et al.* The National Depressive and Manic-Depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord* 1994 ; 31 : 281-94.

type 2. L'instabilité thymique doit impérativement suggérer la recherche d'un TB. Manning et Al ont estimé à 25 % la proportion de patients présentant un TB qui sont suivis pour dépression en médecine générale. Les formes mixtes de TB sont souvent confondues avec un trouble unipolaire du fait du caractère fugace des exacerbations thymiques.

Les troubles schizophréniques peuvent être confondus en particulier lors des épisodes maniaques avec symptomatologie psychotique. L'identification d'épisodes dits schizomaniacs doit faire évoquer un TB. Ces formes subtiles de TB1 retrouvent souvent des antécédents familiaux et une réponse franche aux thymorégulateurs, en particulier le lithium. La bouffée délirante aiguë peut également être confondue avec un épisode maniaque. L'exaltation thymique au premier plan doit faire évoquer un TB dans un contexte d'épisode psychotique aigu avec symptomatologie délirante.

Le trouble schizoaffectif est actuellement très discuté sur le plan nosographique, celui-ci est parfois retenu à tort lors d'un épisode maniaque avec symptômes psychotiques.

La conception du trouble schizoaffectif dans le DSM 5 est longitudinale, le diagnostic devant à la fois reposer sur les critères de la manie ou de l'épisode dépressif et de la schizophrénie. L'aspect chronologique ne s'appuie plus sur une partie dite « substantielle » de l'histoire clinique comme il était cité auparavant dans le DSM 4 mais sur « la majorité de la durée totale », ceci permet d'en limiter le surdiagnostic dans la mesure où le seuil devient difficile à atteindre et à maintenir dans le temps.

2.3.3. Psychopathologie psychodynamique :

Freud élabore la structure de la psychose maniaco-dépressive dans le texte « Deuil et mélancolie » publié en 1927.

La mélancolie est décrite comme un état de souffrance où la libido du sujet qui était jusque-là investie dans l'objet imaginaire se replie sur le moi. Pour Freud il doit apparaître

trois conditions pour parler de mélancolie :

- La perte d'objet ou de son investissement par le sujet
- Une relation d'ambivalence à l'objet
- Une régression de la libido sur le moi

Les affects sont considérés comme identiques dans la mélancolie et le deuil. Le deuil se distingue par la perte simultanée de la libido avec l'objet.

Abraham et Mélanie Klein ont poursuivi le travail initié par Freud sur la perte d'objet. Le moi du mélancolique est perçu comme vide dans la mesure où le sujet assimile le moi à l'objet perdu.

La manie est considérée dans la théorie psychanalytique comme une défense contre la perte d'objet et la mélancolie. L'agitation maniaque ne pouvant se prolonger indéfiniment, le sujet rechute de manière inéluctable dans la mélancolie.

2.3.4. Psychopathologie phénoménologique

L'approche phénoménologique de la manie permet d'apporter un éclairage sur le vécu des symptômes par le patient sur un mode existentiel. Cette analyse du Dasein (être-là) ou Daseinanalyse permet au clinicien de définir de façon plus exhaustive les symptômes du trouble bipolaire très polymorphes et variables au cours du temps. En 1933, Binswanger procède à l'analyse phénoménologique de la fuite des idées dans l'ouvrage fondamental Sur la fuite des idées¹³.

Nous aborderons succinctement les caractéristiques des polarités maniaques et mélancoliques qui oscillent dans l'existence du patient.¹⁴

✓ **Lors des phases mélancoliques** il apparaît chez l'individu des ruminations compulsives avec un aspect d'« Être-jeté » du Dasein conceptualisé par le philosophe

¹³ Binswanger Ludwig / Dupuis M Trad. / Van Neuss C Collab. / Richir M Collab. Sur la fuite des idées, 1933, Millon, 327 p

¹⁴ A. Kraus, Manic-depressive disease and creativity, Psychiatr. Sci. Hum. Neurosci. (2009) 7:159-173

Heidegger dans son ouvrage phare de 1927, Être et Temps. Le style de l'expérience est dominé par la perte. Le sujet ne se reconnaît plus aucune possibilité et garde une idée de faute ontologique. Le vécu anhédonique est tourné vers le passé et prend peu en compte l'avenir. Le sujet se réalise principalement comme égo-objet qui est déterminé par autrui et par l'extérieur.

✓ **Lors des phases maniaques** il apparaît chez l'individu une prédominance de l'aspect de projet du Dasein. Le vécu existentiel opère sur un mode « d'être volatile » avec perte de la pesanteur selonBinswanger. Le style de l'expérience est dominé par la victoire. Le vécu hédoniste est cette fois tourné vers l'avenir et prend peu en compte le passé. Le sujet se réalise principalement comme égo-sujet avec auto détermination.

✓ **Concernant les épisodes aigus**, l'unilatéralisation des émotions, des cognitions et des perceptions ainsi que l'intensification des perceptions visuelles, auditives, olfactives, tactiles contribuent à entraîner chez le sujet un « vécu accru de la réalité », cette réalité subjective qui est sous tendue par l'ipséité va profondément modifier le rapport du patient à son environnement.

2.4. Aspects en santé publique

2.4.1. Aspects épidémiologiques

✓ **Dans le monde :**

Les estimations de la prévalence du trouble de l'humeur bipolaire varient considérablement au fil du temps et des régions géographiques. Cette estimation est largement influencée par les critères diagnostiques et les méthodes d'évaluations épidémiologiques.

Hadjipavlou et Al. ont évalué à partir de plusieurs études transversales, la prévalence vicienne aux environs de 5 %¹⁵.

¹⁵ G. Hadjipavlou, D.J. Bond, L.N. Yatham - Bipolar II disorder in context: a review of epidemiology, disability and economic burden - G. Parker (Ed.), Bipolar II Disorder: Modeling, Measuring and Managing (2nd ed.), Cambridge University Press, Cambridge/New York (2012), pp. 45-55

Merikangas et Al. estiment le taux de prévalence vie-entière, à partir des critères diagnostiques du DSM IV et d'une évaluation dans 11 pays ; pour le TB1 et le TB2, les taux sont retrouvés respectivement à 0,6 % et 0,4 % ainsi qu'un taux de 1.4% de trouble bipolaire avec tableau infra-clinique.

Cette dernière observation soumet l'hypothèse d'une sous-estimation du TB2. Il existe un sous diagnostic des cas infracliniques qui n'ont pas été retenus dans la mesure de la prévalence ; ces cas ne répondaient pas au critère de durée du DSM4. La prise en compte des tableaux de TB2 sans considération du critère de durée de l'épisode rend la prévalence du TB2 prédominante au sein du spectre bipolaire.

Ainsi, les critères variables de durée minimale des épisodes apparaissent particulièrement susceptibles d'influencer les taux de prévalence du TB2.

Comme le soulignent Viète et Suppes¹⁶, une définition plus large de l'hypomanie pourrait permettre de prendre en compte de nombreux cas de trouble bipolaire non spécifique dans l'estimation de la prévalence du TB2.

L'utilisation de critères diagnostiques élargis concernant la durée de l'épisode confirme l'hypothèse d'une prévalence majeure du TB2 par rapport au TB1. Par exemple, l'étude de cohorte de Zurich (Angst 1998) a quantifié les taux de prévalence à 0,5 % pour le TB1 et 1,7% pour le TB2.

L'application de critères plus larges notamment sur la durée majeure augmente l'estimation de la prévalence du TB2 de 11 % alors que celle du TB1 reste constante¹⁷.

Ferrari et Al. estiment la prévalence du trouble bipolaire entre 0.741% (mesure ponctuelle) et 0.843% (mesure sur 6 à 12 mois) à partir d'un recueil épidémiologique international. Cette étude pointe de grandes disparités concernant le recueil diagnostique d'un pays à

¹⁶ E. Vieta, T. Suppes - Bipolar II disorder: arguments for and against a distinct diagnostic entity - *Bipolar Disord.*, 10 (2008), pp. 163–178

¹⁷ J. Angst - The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder - *J. Affective Disord.*, 50 (1998), pp. 143–151

l'autre ainsi que l'absence de mesure des sous types au sein du spectre bipolaire¹⁸.

✓ **En France :**

La prévalence du trouble bipolaire serait comprise entre 0,2 et 1,6 % selon le Groupe Technique National de Définition des Objectifs (GTNDO) de la Loi de Santé Publique de 2004.

La prévalence du trouble bipolaire en médecine générale a été évaluée, en France, avec le MDQ (Mood Disorder Questionnaire) introduit par Hirschfeld et Al. Elle est de 3,7 % dans la population des omnipraticiens.

La prévalence du trouble bipolaire apparaît constante avec toutefois la diminution sensible de l'âge de début (autour de 30 ans selon les publications de Kraepelin, 20 ans en moyenne dans les dernières publications), ce qui plaiderait pour une prise en charge diagnostique plus précoce des troubles. La seule tendance qui puisse être soulignée est l'intérêt porté, depuis une vingtaine d'années, aux formes atténuées (hypomanie, tempérament, cyclothymie...). Il est décrit un effet dit « de halo » autour de la forme prototypique et paroxystique (le trouble bipolaire de type I), qui a conduit à un élargissement sensible de la population considérée comme bipolaire¹⁹.

2.4.2. Aspects médico-économiques :

Pour la banque mondiale et l'OMS, le TB représente la sixième cause de handicap pour la population âgée de 15 à 44 ans. Le coût du TB est comparable à celui de la schizophrénie.

Le coût de la pathologie par patient a été évalué par deux études anglo-saxonnes, l'une aux États Unis, l'autre au Royaume Uni (Gupta et al.,2002/Wyatt et Henter, 1995). Le coût du

¹⁸ Alize J. Ferrari, Amanda J. Baxter, Harvey A. Whiteford, A systematic review of the global distribution and availability of prevalence data for bipolar disorder, Journal of Affective Disorders, Volume 134, Issues 1-3, November 2011, Pages 1-13, ISSN 0165-0327

¹⁹ Épidémiologie du trouble bipolaire - Annales médico-psychologiques, revue psychiatrique, Volume 167, Issue 10, December 2009, Pages 793-795 - F. Rouillon

TB sur la vie entière est estimé entre 9 910 € et 15 552 €. Il se décompose de la façon suivante :

- Plus de 80 % des coûts indirects concernent les pertes de revenus
- 14 à 17 % des coûts concernent l'hospitalisation
- Moins de 5 % concernent les médicaments

Aux États Unis, le coût du trouble bipolaire sur la vie entière était estimé à 24 milliards de dollars américains à l'aide d'un modèle de simulation (Begley et Al, 2001).

Au Royaume Uni, le coût annuel pour la prise en charge du TB pour le Natinal Health Service s'élevait à 199 millions de livres dont 35% attribués aux hospitalisations. Le coût annuel indirect était estimé à 1 770 millions de livres.(Guest et Al.,2001).

En France, deux études ont été publiées : le coût des hospitalisations représenterait

1,3 milliards d'euros (De Zelicourt et Al,2003), et le coût d'un épisode maniaque serait de 22 297 euros en moyenne (Olié JP et Levy D,2002)

Les coûts indirects liés au TB apparaissent au premier plan toutefois ils sont plus difficilement quantifiables que les coûts directs liés aux soins. Ces coûts indirects sont principalement liés aux conséquences de la pathologie sur le fonctionnement social et donc à l'impact du handicap. On peut citer les absences au travail et la rupture avec les activités professionnelles mais également les coûts liés aux actes médico légaux pouvant survenir durant les épisodes aigus et les complications somatiques (addictions et atteintes métaboliques) de la pathologie.

Peu d'études permettent d'évaluer les bénéfices des traitements thymorégulateurs en matière de dépenses de santé dans la mesure où les actions préventives en psychiatrie sont globalement peu représentées dans la littérature. Il apparaît depuis longtemps que le taux de patients sous thymorégulateurs est très inférieur à la prévalence de la pathologie (McCreadie et Morrison,1985). Le taux de patients traités par thymorégulateur était évalué

à moins de 10% des patients atteints de TB en Écosse²⁰, cette estimation est retrouvée dans la plupart des études sur le sujet.

Les causes du faible niveau de prise en charge prophylactique du TB sont principalement le sous diagnostic, le diagnostic erroné, l'absence de traitement thymorégulateur préventif prescrit et les difficultés liées à l'observance thérapeutique.

Concernant l'observance, seuls 10 à 20 % des patients atteints de TB traités par thymorégulateurs prendraient leur traitement sans interruption sur une année. Les estimations sont en étroite relation avec les capacités d'accès aux soins. Les données de la littérature pointent le bénéfice d'un traitement adapté et d'un suivi sur les dépenses liées à la pathologie bipolaire avec une réduction des coûts de santé estimée à près de 50 %²¹.

²⁰ Kehoe Rf, Mander Aj. Lithium treatment : prescribing and monitoring habits in hospital and general practice. Br Med J 1992 ;304 : 552-4.

²¹ R. Dardennes, J. Thuile, C. Even, S. Friedman, J.-D. Guelfi, coût du trouble bipolaire : revue de la littérature, L'Encéphale, 2006 ;32 :18-25, cahier 1

**III - ACTUALITÉS ET
RÉFÉRENCES DANS LA PRISE
EN CHARGE DES TROUBLES
BIPOLAIRES**

III/ ACTUALITÉS ET RÉFÉRENCES

3.1. Le spectre bipolaire

3.1.1. Définition :

Comme cela été souligné dans le chapitre précédent, la nouvelle classification DSM met en avant le concept nosographique de spectre bipolaire. Cette conception plus large de la symptomatologie bipolaire apparaît dès 1988 avec les travaux d'Akiskal.

Plus de 50 % des tableaux dépressifs seraient concernés par le spectre bipolaire, notamment s'il est pris en compte entre autres :

- Le tempérament cyclothymique
- Le tempérament hyper-thymique
- Les hypomanies brèves
- Les hypomanies induites par les antidépresseurs.

3.1.2. Controverses et réalité épidémiologique :

La conception spectrale s'appuie sur la présentation « protéiforme » de la symptomatologie bipolaire. Cette approche moderne permet avant tout de prendre en considération les formes atténuées ou infra-cliniques des troubles bipolaires qui ne répondent pas à l'ensemble des critères diagnostiques du DSM IV.

La question du diagnostic de formes infra-cliniques du trouble bipolaire fait l'objet d'un important débat dans la communauté médicale. Les détracteurs reprochent avant tout un risque de surdiagnostic.

Zimmerman et Al montrent l'importance d'un diagnostic précis et appuyé sur un référentiel solide ainsi qu'un risque de surdiagnostic particulièrement élevé dans le cas des

TB²².

Au-delà du débat sur la question du surdiagnostic, la prévalence importante des formes infra-cliniques du TB a été depuis longtemps constatée dans les études épidémiologiques.

L'intérêt de dépister ces formes dites « atténuées » reste fondamentale dans la mesure où elles constituent un terrain à risque pour l'apparition ultérieure d'une dépression bipolaire.

La prise en compte des formes II ½ et IV permettrait donc in fine d'éviter un retard diagnostique et thérapeutique avec perte de chance pour le patient²³.

Le diagnostic erroné d'épisode dépressif majeur unipolaire reste fréquent du fait notamment de l'absence de prise en compte de prédispositions identifiables à partir des formes atténuées. (Katzow et Al .2003).

La question du traitement des formes atténuées reste plus controversée, toutefois, il apparaît de fréquentes comorbidités invalidantes et sévères en particulier les troubles anxieux et les conduites addictives.

Il apparaît donc raisonnable de dépister l'ensemble des formes cliniques du spectre bipolaire dans une perspective de prévention et de suivi et de considérer le traitement des formes atténuées au cas par cas en fonction notamment de la présence de comorbidités invalidantes.

Sur le plan diagnostique, l'arrivée des nouveaux référentiels CIM 11 et DSM 5 devrait permettre aux praticiens de prendre en compte l'ensemble du spectre bipolaire dans les évaluations cliniques.

²²Clinical characteristics of depressed outpatients previously overdiagnosed with bipolar disorder Original Research Article Comprehensive Psychiatry, Volume 51, Issue 2, March–April 2010, Pages 99-105 Mark Zimmermann, Camilo J. Ruggero, Iwona Chelminski, Diane Young

²³ Shinjiro Goto, Takeshi Terao, Nobuhiko Hoaki, Yumei Wang, Cyclothymic and hyperthymic temperaments may predict bipolarity in major depressive disorder: A supportive evidence for bipolar III/2 and IV, Journal of Affective Disorders, Volume 129, Issues 1–3, March 2011, Pages 34-38, ISSN 0165-0327

3.1.3. Analyse dimensionnelle du spectre bipolaire

Cette analyse conditionne la pertinence du diagnostic clinique, elle s'appuie sur une évaluation symptomatique à différents niveaux. Cette évaluation prend en compte la clinique, le bilan neuropsychologique et certains outils psychométriques. Nous précisons les différentes dimensions qui précisent le tableau clinique et la phénoménologie du TB.

✓ **Aspect psychomoteur :**

Il existe plusieurs outils psychométriques qui permettent d'effectuer une évaluation standardisée du tableau clinique, parmi ceux ci nous pouvons citer :

- Échelle de Ralentissement Dépressif de Widlöcher ou ERD (1983) : 14 items
- Échelle de bipolarité de Chantal Henry MATHyS: 5 facteurs dont « motivation / activité psychomotrice »
- Échelle MOODS-SR de G. Cassano (Measuring Mood Spectrum, (www.spectrum-projet.org) 11 facteurs dont «activation psychomotrice» et «ralentissement psychomoteur»

✓ **Humeur et émotions :**

Il apparaît à ce niveau des difficultés conceptuelles et sémantiques comme le souligne S. Renaud²⁴. Les notions d'humeur et d'émotion sont souvent confondues et il apparaît une terminologie variée et riche caractérisant la fluctuation thymique : labilité de l'humeur, instabilité affective, émotivité, irritabilité. D'autre part, des liens évidents apparaissent avec l'impulsivité. L'ensemble de cette terminologie doit être harmonisé et précisé pour limiter la subjectivité des paramètres cliniques identifiables D'autre part la notion « d'énergie » qui apparaît dans le DSM5 reste à être précisée.

²⁴ Suzanne Renaud et Jacques Cloutier « Difficultés conceptuelles des troubles de personnalité » Santé mentale au Québec, vol. 24, n° 1, 1999, p. 245-271.

✓ **Labilité affective :**

Pour ce paramètre, l'évaluation psychométrique est sensible notamment avec l'AIM (Affect Intensity Measure) et l'ALS (Affective Lability Scale).

✓ **Réactivité émotionnelle :**

L'évaluation est à la fois psychométrique (MAThyS) et neuropsychologique.

3.2. Recommandations concernant la prise en charge et le suivi des patients atteints d'un trouble bipolaire :

3.2.1. Généralités

Nous allons reprendre les principales références de prise en charge du TB qui émanent de la haute autorité de santé et des sociétés savantes de psychiatrie.

Il apparaît des consensus et des recommandations fondés sur les avis d'experts et les données actualisées de la recherche clinique. Compte tenu de la variabilité des tableaux cliniques et de leurs modalités évolutives, il s'agit de procurer aux praticiens des références pour guider les choix thérapeutiques au cas par cas.

3.2.2. Prise de décision thérapeutique et pratique clinique :

La prise de décision s'appuie sur deux types de méthodes :

- L'application des « Evidence based guide lines » (EBG)
- L'application des « Consensus based guide lines » (CBG)

Ces deux types d'approches permettent d'éclairer les choix thérapeutiques du clinicien et les conditions de suivi de la pathologie.

Les EBGs sont des recommandations élaborées à partir de données scientifiques affranchies de tout jugement personnel. Ces recommandations mettent en évidence le niveau de preuve de chaque option thérapeutique. L'absence de recommandation n'implique pas l'inefficacité mais l'absence d'études disponibles sur le sujet.

Les CGBs sont élaborées à partir de la pratique clinique et des séries de cas qui ne sont pas soumis aux critères d'inclusion restrictifs d'essais cliniques randomisés.

Concernant le TB, la prise de décision s'appuie en majorité sur les EBGs, toutefois il apparaît des recommandations prenant en considération les EBGs dans la littérature dont :

- Les recommandations de « L'International Consensus Group on the evidence-based pharmacologic treatment of bipolar I and II depression »²⁵.
- Les recommandations de l'AFPBN (Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie)²⁶.

L'étude récente de Samalin et Al.²⁷ met en évidence l'importance de l'interprétation de la validité des choix thérapeutiques par les auteurs des guide lines pour la prise en charge du TB et souligne la nécessité d'une approche intégrée combinant les deux méthodes EBG et CBG pour l'élaboration de recommandations de bonne pratique clinique.

3.2.3. Recommandations HAS

La haute autorité de santé a élaboré plusieurs documents de référence validés par le Collège de la Haute Autorité de Santé²⁸

- Un « guide médecin » en mai 2009
- Un référentiel des actes et des prestations actualisé en avril 2012
- Un « guide patient » en décembre 2010

Ces documents visent à harmoniser le parcours des patients concernés par un trouble de l'humeur en informant à la fois les soignants et les patients sur les paramètres de la prise en

²⁵ A.M. Nivoli, F. Colom, A. Murru, I. Pacchiarotti, P. Castro-Loli, A. Gonzalez-Pinto *et al.* New treatment guidelines for acute bipolar depression: a systematic review, *J Affect Disord*, 129 (1–3) (2011), pp. 14–26

²⁶ P.M. Llorca, P. Courtet, P. Martin, M. Abbar, C. Gay, J.A. Meynard *et al.*, French Association of Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology. Formalized Recommendations of Experts for screening and management of bipolar disorder, *Encéphale*, 36 (Suppl. 4) (2010), pp. S86–S102

²⁷ Ludovic Samalin, Sebastien Guillaume, Philippe Courtet, Mocrane Abbar, Sylvie Lancrenon, Pierre-Michel Llorca, Methodological differences between pharmacological treatment guidelines for bipolar disorder: what to do for the clinicians?, *Comprehensive Psychiatry*, Volume 54, Issue 4, May 2013, Pages 309-320

²⁸ Haute Autorité de Santé - ALD n° 23 – Troubles bipolaires
http://www.hassante.fr/portail/jcms/c_849818/fr/ald-n-23-troubles-bipolaires

charge initiale et du suivi. À partir de ces références nous pouvons synthétiser les directives suivantes :

✓ **Concernant les professionnels impliqués :**

L'accent est mis sur un travail pluridisciplinaire en réseau.

Le médecin traitant assure l'orientation du patient vers le spécialiste qui assurera le bilan diagnostique et thérapeutique et le suivi du patient. La coordination des soins doit être assurée avec le milieu hospitalier libéral ou public et dans le respect du secret médical avec les structures médicosociales qui participent à la prise en charge du patient.

✓ **Concernant les modalités diagnostiques :**

Elles reposent sur un dépistage à l'aide d'outils d'évaluation par auto-questionnaire standardisé dans la mesure du possible et de l'orientation vers le spécialiste.

Les recommandations insistent sur :

- L'importance de l'évaluation et du repérage du risque suicidaire
- La réalisation d'un bilan biologique, clinique et radiologique pour éliminer un diagnostic différentiel
- L'évaluation de l'opportunité d'une hospitalisation sous contrainte et de l'urgence thérapeutique

✓ **Concernant la prise en charge thérapeutique**

Il est recommandé d'organiser de manière précoce une éducation thérapeutique.

Il est souligné la nécessité de favoriser une alliance thérapeutique en prenant en compte les souhaits du patient et de ses proches. Le choix thérapeutique est guidé par le contexte clinique. Les objectifs reposent sur la stabilisation de l'humeur, la prévention des rechutes, l'optimisation de l'autonomie et le maintien de l'insertion socio professionnelle.

Les trois axes thérapeutiques suivants sont mentionnés :

- Pharmacologique
- Psychothérapeutique

- Psycho éducatif

Sur le plan pharmacologique l'HAS recommande un traitement médicamenteux d'une durée minimale de 2 ans après un premier épisode inaugural. La prolongation du traitement à 5 ans pourra être retenue si le patient présente des risques de rechute élevés.

✓ **Pour le traitement d'épisodes hyper thymiques aigus :**

L'HAS valide les molécules suivantes dans le traitement des épisodes aigus maniaques ou hypomaniaques chez le patient non traité :

- Le lithium.
- Le divalproate de sodium.
- L'olanzapine.
- La rispéridone.
- L'aripiprazole.

Chez le patient déjà traité par psychotropes un « Switch » thérapeutique peut être proposé ou la mise en place d'une bithérapie. En seconde intention, les molécules suivantes peuvent être proposées :

- La carbamazépine.
- Le valpromide.
- L'oxcarbazépine (hors AMM).
- Les neuroleptiques conventionnels (hors AMM).
- Les antipsychotiques atypiques (hors AMM) tels que l'amisulpride,
- la clozapine.

✓ **Pour le traitement des épisodes dépressifs aigus :**

Chez les patients non traités, un thymorégulateur est prescrit en première intention parmi les molécules suivantes :

- Le lithium.
- Le divalproate de sodium.
- La carbamazépine.

Chez les patients déjà traités, une augmentation posologique du traitement thymorégulateur est recommandée en première intention.

En seconde intention, si la symptomatologie persiste, un traitement antidépresseur adjuvant peut être proposé parmi les molécules suivantes :

- Les ISRS en première intention
- Les IRSNa
- La tianeptine, la miansérine, la mirtazapine, les IMAO.
- Les antidépresseurs tricycliques en dernière ligne.

Il est bien précisé que le choix d'une telle association implique la prescription initiale à posologie faible et ceci hors AMM.

Dans les situations où il est opportun d'initier un traitement antidépresseur, les molécules suivantes peuvent être employées dans une bithérapie:

- L'olanzapine.
- La rispéridone.
- L'aripiprazole.
- La lamotrigine

Dans les cas résistants, il est recommandé de réaliser un dosage plasmatique, de vérifier l'observance et d'orienter vers une consultation spécialisée.

✓ **Pour le traitement des cycles rapides :**

Le traitement antidépresseur adjuvant n'est pas recommandé. Il conviendra d'évaluer l'efficacité d'un schéma thérapeutique à l'issue d'une période minimale de 6 mois.

Par ailleurs, il conviendra d'organiser des consultations de suivi plus rapprochées avec une fréquence minimale d'une semaine.

✓ **Pour la prévention des rechutes et la prise en charge au long cours du TB :**

Elle s'appuie sur les traitements thymorégulateurs et les molécules suivantes en première intention :

- Le lithium.
- Le valproate de sodium.
- Le valpromide

En seconde intention en monothérapie ou comme adjuvant :

- La lamotrigine
- L'olanzapine.
- L'aripiprazole.
- La carbamazépine.

Il est également proposé les recours thérapeutiques suivants hors AMM :

Les neuroleptiques conventionnels, la Risperidone, la Gabapentine, le Topiramate, l'Oxcarbazépine, l'Amisulpride, la Clozapine.

Enfin, il est recommandé la prise en charge optimale des comorbidités anxieuses et addictives ainsi que la correction pharmacologique des effets secondaires invalidants.

Il est à remarquer que la Quétiapine apparaît comme recours thérapeutique dans le référentiel des actes et prestation d'avril 2012.

Sur le plan psychothérapeutique, les techniques employées doivent accompagner une psychothérapie de soutien au long cours conjuguée à la psychoéducation et à l'aménagement des rythmes sociaux. Les approches théoriques proposées peuvent être :

- Les thérapies comportementales et cognitives
- La psychothérapie d'inspiration psychanalytique.

- Les thérapies interpersonnelles.
- Les thérapies familiales et systémiques

✓ **Concernant le suivi biologique :**

Celui-ci doit accompagner un suivi somatique régulier avec surveillance de l'indice de masse corporelle et mesure du périmètre abdominal.

Il est préconisé de réaliser les examens suivants une fois par an :

- La TSHus en cas de traitement par lithium.
- La clairance de la créatinine en cas de traitement par lithium.
- Un bilan hépatique complet
- Une numération de la formule sanguine
- Un bilan lipidique : cholestérol et lipides
- Un dosage plasmatique des médicaments en fonction des cas
- Une glycémie capillaire

3.2.4. Recommandations de la WFSBP :

La « world fédération of societies of biological psychiatry » (WFSBP) a publié deux « guide lines » concernant le traitement biologique et surtout pharmacologique des épisodes maniaques (2009) et le traitement de maintien du trouble bipolaire (2013)²⁹.

L'objectif de ces recommandations est de mettre à la disposition des cliniciens une revue systématique et actualisée de tous les arguments scientifiques concernant la prise de décision thérapeutique dans la prise en charge du TB.

Ces algorithmes de prise en charge sont construits à partir d'une recherche Medline et Embase, de compte-rendus de conférences récentes importantes et de recommandations

²⁹ WFSBP Treatment Guidelines; Maintenance treatment of bipolar disorders (2013), Treatment of acute mania (2009), <http://www.wfsbp.org/activities/wfsbp-treatment-guidelines.html>

nationales et internationales. Un commentaire d'experts et une notification des niveaux de preuve de A à D facilitent l'utilisation de ces outils décisionnels.

3.2.5. Recommandations de la CANMAT :

La Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) et International Society

for Bipolar Disorders (ISBD) a édité une mise à jour des guide-lines pour la prise en charge du trouble bipolaire en 2009³⁰

Concernant les recommandations émises par la CANMAT :

- Sur le plan psychothérapeutique : La psychoéducation est recommandée pour le patient et pour ses proches. Les psychothérapies dites « éprouvées » concernent les TCC, les TIPARS et les thérapies familiales.
- Sur le plan psychopharmacologique : Le traitement des épisodes maniaques aigus repose en première intention sur les thymorégulateurs et les APA en monothérapie avec un niveau de preuve quoté à 1, le lithium est recommandé pour le traitement prolongé, le Valproate n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer.

Il est précisé que les APA dont l'Olanzapine, la Risperidone et la Quétiapine ne sont pas recommandés en cas de risque de trouble métabolique.

L'Aripiprazole est le seul des APA proposés qui ne fait pas l'objet de réserves. Il est toutefois précisé qu'il existe un manque d'expérience clinique.

Les associations thérapeutiques sont proposées en seconde intention avec combinaison de lithium ou de Valproate avec les APA avec un niveau de preuve 1 pour la Quétiapine et la Risperidone et 2 pour l'Aripiprazole et l'Olanzapine.

³⁰ Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International - Society for Bipolar Disorders (ISBD), collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder:

Le traitement des épisodes dépressifs aigus repose en première intention sur le lithium et la quétiapine avec un niveau de preuve 1.

L'utilisation d'un antidépresseur peut être proposée en combinaison avec un niveau de preuve 2 et le choix en première intention des ISRS ou du bupropion.

Le traitement pour la prévention des récurrences repose en monothérapie sur le lithium, le Valproate, les APA. Il est précisé que la Lamotrigine doit être réservée à la prévention des TB2 et l'Aripiprazole à la prévention des TB1. Les associations en bithérapie au long cours concernent le lithium, le valproate et la quétiapine.

3.2.6. Recommandations APA

L'American Psychiatric Association (APA) a élaboré un guide pratique pour la prise en charge du TB en 2002, celui-ci a fait l'objet d'un complément d'informations en 2005 qui ne constitue pas toutefois une mise à jour officielle³¹.

De manière synthétique nous pouvons retenir les éléments suivants :

- Pour le traitement des épisodes dépressifs lorsqu'ils surviennent au cours d'un trouble bipolaire, il est recommandé l'initiation du lithium ou d'un autre thymorégulateur ; les antidépresseurs doivent être associés à un régulateur de l'humeur. En cas d'inefficacité ou encore lorsque le pronostic vital est en jeu l'électroconvulsivothérapie (ECT) peut s'avérer nécessaire. Les antidépresseurs de premier choix sont les inhibiteurs de recapture de la sérotonine, les tricycliques sont déconseillés.
- Pour le maintien, le Lithium et le Valproate doivent être proposés en première intention avec comme alternative la Carbamazépine ou la Lamotrigine.

³¹ Practice Guideline for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder Second Edition, <http://psychiatryonline.org/content.aspx?bookid=28§ionid=1669577>

3.3. Aspects cliniques

3.3.1. Étiopathogénie

✓ **Au delà du modèle kraepelinien**

La conception actuelle du TB s'appuie désormais sur un modèle complexe qui comprend les paramètres du stress, de l'environnement et du terrain génétique ; ceux-ci participent à la pathogénie et expliquent la variabilité des tableaux cliniques observés.

Le modèle dit Kraepelinien (cf partie 2.1 « Historique ») dichotomique reste valable pour différencier les troubles schizophréniques des troubles affectifs, cette validité repose sur les caractéristiques bien distinctes des tableaux cliniques du moins dans les formes dites prototypiques.

Nous verrons ultérieurement les déterminants génétiques impliqués dans la pathogénie du TB. Il apparaît toutefois nécessaire de dépasser ce modèle dichotomique à partir des données cliniques du spectre bipolaire, des déterminants génétiques et neurofonctionnels communs à certaines formes de schizophrénies et de TB. Cette approche intégrative, en lien avec l'évaluation diagnostique dimensionnelle, permet de mieux caractériser par exemple les formes non prototypiques comme le trouble schizoaffectif ou les formes de TB non spécifiques.

Cette approche est motivée notamment par les constatations suivantes :

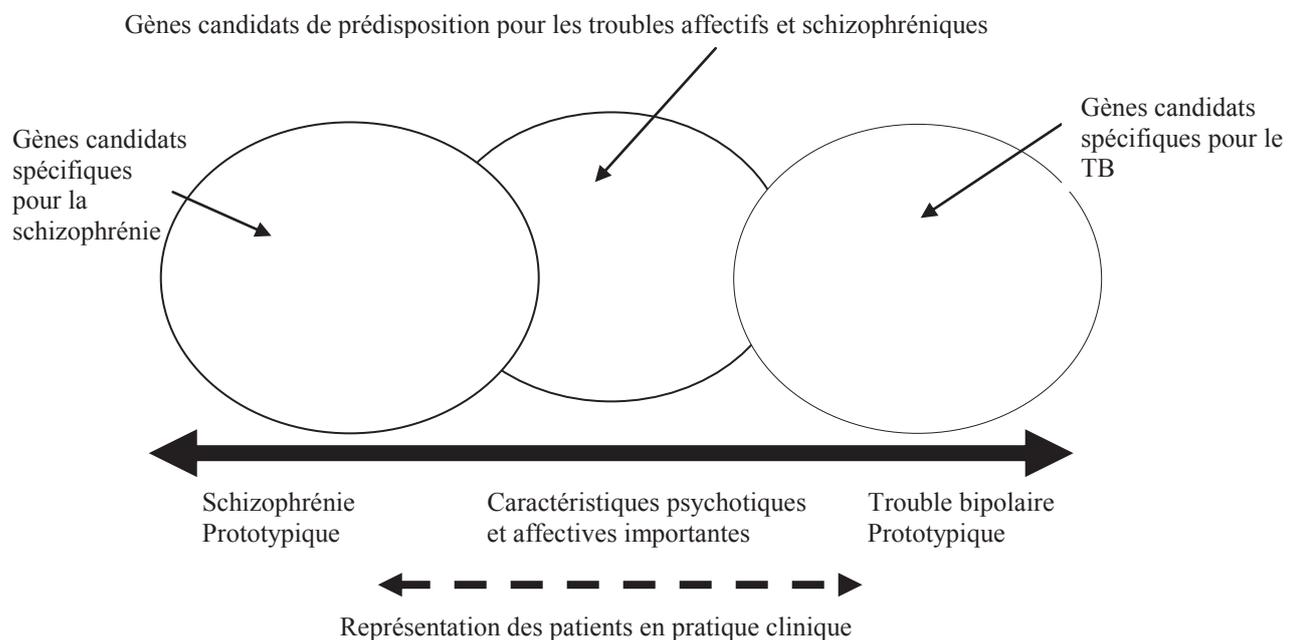
- Une agrégation des cas de schizophrénie et de TB a pu être observée au niveau des familles de patients (Craddock et Al, 2005).
- Les études d'association pangénomique mettent en évidence des gènes candidats portés par des régions chromosomiques communes (Berrettini, 2003).
- Une étude sur les jumeaux homozygotes met en évidence une prédisposition génétique spécifique et commune (Cardno et Al, 2002).

La combinaison des différentes susceptibilités génétiques héritées par un individu

associées aux expositions environnementales (stress psychosocial et modalités développementales, exposition aux toxiques et aux agents infectieux...) détermineraient les caractéristiques cliniques de la pathologie qui se positionnerait sur un spectre dont les deux extrémités correspondraient aux formes prototypiques du trouble schizophrénique et du trouble bipolaire, au centre du spectre se trouveraient le plus grand nombre de patients³².

D'après Craddock et al.,2005

Figure 4



✓ **Conception du TB comme maladie de système :**

Ce nouveau paradigme est soutenu notamment par David J. Kupfer (Institut de Psychiatrie, Université de Pittsburgh, USA). Les relations complexes entre génotype et phénotype clinique permettent d'identifier des anomalies neuro-développementales, biologiques et psychoaffectives qui sont sous-tendues par les variants génomiques et les interactions environnementales. L'approche du TB comme maladie de système permet d'une part de prendre en considération les anomalies biologiques, métaboliques et neuro-endocriniennes qui sont identifiées sur les cohortes de patients. D'autre part l'augmentation

³² Nick Craddock and Michael J. Owen, The beginning of the end for the Kraepelinian The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy, British Journal of Psychiatry (2005), 186, 364-366

du risque d'apparition de pathologies comorbides psychiatriques entre les épisodes, la désynchronisation des rythmes et les troubles du sommeil. Dans ces conditions, il apparaît nécessaire de concevoir la recherche sur le TB de façon translationnelle. Enfin, la mise en évidence d'anomalies du système inflammatoire et des processus oxydatifs permet d'entrevoir des liens entre les TB et les pathologies comorbides qui restent à préciser³³.

3.3.2. Cognitions

✓ Introduction

Les différentes études conduites sur les perturbations cognitives qui coexistent avec le TB mettent en évidence des anomalies des fonctions cognitives suivantes :

- Attentionnelles
- Mnésiques
- Exécutives
- Des habilités sociales ou cognitions sociales

À contrario, les patients atteints de TB ne présenteraient pas de perturbation des fonctions visuo-spatiales.

Les déficits attentionnels, portent tout particulièrement sur l'attention soutenue. Les déficits mnésiques concernent surtout la mémoire verbale.

Les perturbations cognitives affectent particulièrement le pronostic fonctionnel de la pathologie contrairement aux symptômes résiduels thymiques dont l'impact serait plus modéré sur la récupération fonctionnelle³⁴. L'origine de ces anomalies cognitives serait en lien avec le dysfonctionnement du cortex préfrontal, pariétal et cingulaire antérieur constaté dans les études de neuro-imagerie. Celles-ci sont constatées en période

³³ Kupfer DJ: The increasing medical burden in bipolar disorder (commentary). JAMA 293:2528-2530, 2005
Kupfer DJ: The increasing medical burden in bipolar disorder (commentary). JAMA 293:2528-2530, 2005

³⁴ Frank Bellivier, Déficiets cognitifs des troubles bipolaires : repérage et prise en charge, L'Encéphale, Volume 38, Supplement 4, December 2012, Pages S151-S154, ISSN 0013-7006

intercritique malgré la stabilisation thymique du patient³⁵.

Nous allons tenter de pointer les différentes perturbations des fonctions cognitives mises en évidence dans le TB qui représentent des paramètres du diagnostic et des cibles de la prise en charge thérapeutique pouvant être proposée au patient.

✓ **Fonctions attentionnelles :**

La distractibilité et l'hyperactivité constituent des signes diagnostiques d'un épisode maniaque. Le contrôle attentionnel est fondamental pour les séries de tâches cognitives et la mémoire de travail. L'attention soutenue qui sous tend le niveau de vigilance est altérée chez les patients atteints de TB.

Les biais attentionnels envers l'information émotionnelle sont en relation étroite avec les perturbations thymiques.

L'analyse du niveau attentionnel par la technique du « eye tracking » avec présentation simultanée d'images à valences émotionnelles variées met en évidence une diminution de l'attention aux images heureuses chez les patients atteints de TB dans leurs épisodes dépressifs par rapport aux individus sains³⁶.

Un déficit du contrôle attentionnel a pu être mis en évidence chez les patients atteints de TB dans la réalisation de tests d'attention soutenue par Clark et Al³⁷.

Le trouble déficit d'attention avec hyperactivité (TDHA) apparaît comme une comorbidité fréquente du TB estimée à 20 % avec une prévalence de l'association TDAH-TB dans la

³⁵ Benjamin S. McKenna, Lisa T. Eyler, Overlapping prefrontal systems involved in cognitive and emotional processing in euthymic bipolar disorder and following sleep deprivation: A review of functional neuroimaging studies, *Clinical Psychology Review*, Volume 32, Issue 7, November 2012, Pages 650-663, ISSN 0272-7358

³⁶ Ana García-Blanco, Ladislao Salmerón, Manuel Perea, Lorenzo Livianos, Attentional biases toward emotional images in the different episodes of bipolar disorder: An eye-tracking study, *Psychiatry Research*, Available online 3 January 2014, ISSN 0165-1781.

³⁷ Clark et al., 2002, L. Clark, S.D. Iversen, G.M. Goodwin, Sustained attention deficit in bipolar disorder, *The British Journal of Psychiatry*, 180 (4) (2002), pp. 313–319

population générale adulte estimée entre 0,2 et 0,4 %³⁸.

Le déficit attentionnel apparaît donc comme un symptôme clef dans le TB qui entretient et amplifie les symptômes thymiques.

✓ **Troubles mnésiques**

Les troubles mnésiques ont été identifiés depuis longtemps dans les pathologies de l'humeur d'abord dans le trouble dépressif majeur (Bradley, Mogg, & Williams, 1995 ; Danion et Al , 1995) puis dans le trouble bipolaire (Lyon, démarrage, et Bentall, 1999).

Les études retrouvent à la fois des perturbations des processus mnésiques et une diminution globale des performances. Les perturbations mnésiques touchent en particulier la mémoire déclarative. Celle ci concerne le stockage et la récupération de données qu'un individu peut faire émerger consciemment puis exprimer par le langage. Elle autorise donc la mémorisation des informations sous forme verbale.

Sur le plan fonctionnel, le TB affecte le traitement cognitif des informations portant une valence émotionnelle. Il a été constaté une propension des patients présentant un TB au souvenir de mots au contenu négatif ou dépressif après avoir été soumis à une tâche de rappel libre³⁹. Ce constat expérimental soutient la théorie d'un réseau et d'un schéma neurocognitif associé au TB pouvant favoriser l'encodage et la récupération de souvenirs à la valence émotionnelle négative⁴⁰.

Sur le plan des performances, les études mettent en évidence une diminution globale sur les différents systèmes de mémoire⁴¹.

³⁸ N. Besnier, Trouble bipolaire et trouble déficit d'attention avec hyperactivité, *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, Volume 167, Issue 10, December 2009, Pages 810-813, ISSN 0003-4487

³⁹ H.M. Lyon, M. Startup, R.P. Bentall, Social cognition and the manic defense: attributions, selective attention, and self-schema in bipolar affective disorder, *Journal of Abnormal Psychology*, 108 (1999), pp. 273–282

⁴⁰ G.H. Bower, Mood and memory, *American Psychologist*, 36 (1981), pp. 129–148

⁴¹ G.S. Malhi, B. Ivanovski, V. Szekeres, A. Olley, Bipolar disorder: it's all in your mind. The neuropsychological profile of a biological disorder, *Canadian Journal of Psychiatry*, 49 (2004), pp. 813–81

Plus particulièrement, c'est la mémoire explicite dite déclarative qui est impactée dans le TB. Cette constatation clinique est mise en relation avec les anomalies neuroanatomiques constatées en imagerie qui concernent le cortex préfrontal et l'hippocampe⁴².

La répétition d'épisodes dépressifs aurait un effet neurotoxique avec une diminution des performances mnésiques corrélées à la durée et à la fréquence de ces rechutes. Le pronostic du déficit mnésique est actuellement envisagé sur un mode cumulatif au regard de la durée et de la recrudescence des troubles particulièrement sur le versant dépressif⁴³.

Les méta-analyses récentes (Campbell et Al, 2004) confirment l'influence de la répétition d'épisodes dépressifs majeurs sur l'involution hippocampique par réduction de volume avec une aggravation du déficit de la mémoire déclarative.

✓ **Fonctions exécutives**

L'évaluation des fonctions exécutives dans le TB met en évidence une diminution des performances lors de la réalisation de tests spécifiques tels que le **Wisconsin Card Sorting Test** (WCST, Heaton 1981) ou le **Controlled Word Association Test** (CWAT). Ces anomalies qui concernent notamment la planification, la motivation et l'autorégulation ont été confirmées par des études expérimentales.

On identifie une diminution de la fluence verbale comparable à celle observée dans les troubles schizophréniques et le trouble affectif unipolaire (Mojtabai,2000,Verdoux et Lirud,2000).

Les capacités de planification des patients en phase maniaque sont diminuées par rapport à un groupe témoin avec une aptitude à la résolution de problème plus faible (Sweeney,2000).

⁴² M.L. Phillips, C.D. Ladouceur, W.C. Drevets, A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder, *Molecular Psychiatry*, 13 (2008), pp. 833–857

⁴³ P. Gorwood, E. Corruble, B. Falissard, G.M. Goodwin, Toxic effects of depression on brain function: impairment of delayed recall and the cumulative length of depressive disorder in a large sample of depressed outpatients, *American Journal of Psychiatry*, 165 (2008), pp. 731–739

Les anomalies de la planification sont retrouvées également chez des patients atteints de TB en phase dépressive (Ferrier,1999) mais disparaissent à l'euthymie avec des performances comparables avec le groupe témoin après contrôle des symptômes dépressifs résiduels (Rubinsztein,2000). Concernant l'évaluation des fonctions exécutives en phase de rémission, il ne persisterait donc pas de déficit entre sujet atteint de TB et sujet sain (Clark,2002 ; Fleck,2008 ;Martino 2008), toutefois certains auteurs soutiennent que des déficits mineurs resteraient identifiables pour un sous type donné de patient (Thomson,2009).

✓ **Habiletés et cognitions sociales :**

Il est important de prendre en compte la perturbation des cognitions et habiletés sociales dans la mesure où celles-ci participent à la symptomatologie thymique et peuvent faire l'objet d'une remédiation cognitive ou d'une prise en charge psycho-éducative adaptée. Il apparaît en effet une perturbation des fonctions de la théorie de l'esprit ou (« theory of mind » ToM) sur le plan de l'empathie, sur les représentations des émotions ou des perceptions d'un tiers ainsi que l'interprétation de sa prosodie. Ces anomalies métacognitives sont identifiées à la fois lors d'un épisode aigu dépressif ou maniaque⁴⁴. Il est admis un lien entre les fonctions exécutives et les métacognitions ToM avec l'adaptation comportementale à l'environnement et au contexte social. Il persisterait un déficit ToM lors de la période inter-critique et de rémission, ceci indépendamment de la durée d'évolution de la pathologie⁴⁵. Ces anomalies persistantes concerneraient plus particulièrement l'empathie et seraient un élément de pronostic défavorable en augmentant le risque de rechute thymique⁴⁶.

⁴⁴ Kerr,N.,Dunbar,R.I.,Bentall,R.P.,2003.Theory of mind deficits in bipolar affective disorder.J Affect Disord 73,253---259.

⁴⁵ Inoue,Y.,Tonooka,Y.,Yamada,K.,Kanba,S.,2004.Deficiency of theory of mind in patients with remitted mood disorder.J Affect Disord 82,403---409.

⁴⁶ Inoue,Y.,Yamada,K.,Kanba,S.,2006b.Deficit in theory of mind is a risk for relapse of major depression. J Affect Disord 95,125---127.

3.3.3. Psychométrie :

✓ **Dépistage :**

Il apparaît opportun de dépister un TB dans la mesure où le retard diagnostique est fréquent et préjudiciable pour le patient .Le trouble bipolaire peut être dépisté à l'aide d'outils psychométriques d'utilisation simple. Parmi eux nous pouvons citer :

- Le **MDQ** (Mood Disorder Questionnaire) qui est un auto-questionnaire rapide, son ratio sensibilité/spécificité est de 0.73/0.90. Il est composé de 13 items issus des critères DSM IV pour la manie avec deux questions supplémentaires dont la recherche de survenue de deux symptômes durant la même période et l'évaluation semi quantitative du retentissement psychosocial de l'épisode.(Hirschfeld et Col. 2000).
- Le **DIGFAST** (W.Falk) qui est un instrument mnémotechnique de rappel des 7 paramètres cliniques fondamentaux. L'équivalent français est le **RAPIIDE** (rapidité, activité, pensées, insomnies, insouciance, distractibilité, expansion du moi).
- La **checklist d'hypomanie de Angst** (Angst 2005 – version française Hantouche 2007), est un outil validé très utilisé. Elle est remplie par le patient qui renseigne 21 items de façon binaire OUI/NON. Cette échelle permet, à partir d'un score total de 10/21 ou plus, de suggérer de manière sensible un épisode hypomaniaque. Il existe une version à 32 items dite **Checklist-32** (HCL-32). La valeur prédictive positive pour cette dernière version serait de 50%.
- Le **SCI-MOODS** (structured clinical interview to assess the mood spectrum) qui est une version d'hétéro-évaluation structurée. Il existe une version d'autoévaluation (MOODS-SR), les coefficients de corrélation varient de 0,88 à 0,97 (Dell'Osso L et Al.). On retrouve 161 items cotés présents ou absents.
- Le **Bipolar Spectrum Diagnostic Spectrum Scale** (BSDS) : C'est un outil validé qui utilise une description narrative qui englobe les symptômes clefs. On demande ensuite au patient d'indiquer dans quelle mesure l'histoire racontée correspond à sa propre

expérience, phrase par phrase. L'outil comprend 19 questions. Le rapport sensibilité/spécificité est évalué à 0.76 / 0.85 avec une valeur prédictive positive de 30 %.(Smith et Al.).

L'ensemble des outils de dépistage ne permettent pas d'obtenir un diagnostic formel de TB mais peuvent orienter vers ce diagnostic en identifiant un niveau de risque.

✓ **Évaluation diagnostique**

Les outils psychométriques permettent d'apporter une aide précieuse au clinicien pour poser formellement un diagnostic de TB.

Parmi les outils qui sont validés, nous pouvons citer l'entretien clinique structuré **SCID** (Structured Clinical Interview for DS M-IV Axis I Disorders) qui a été élaboré à partir du manuel diagnostique DSM 4 TR.

L'utilisation de tels outils est pratiquée essentiellement dans la recherche clinique. Cette utilisation de façon standardisée comporte des limites. First et Al. constatent une amélioration sensible de 16 % pour le dépistage du TB2 quand l'examineur contourne l'étape de caractérisation des changements d'humeur et aborde directement l'histoire de l'hypomanie sur le plan chronologique⁴⁷ Cette observation met en évidence la difficulté pour le patient d'identifier ses propres modifications thymiques et rapporte plus facilement des modifications des interactions interpersonnelles, du niveau d'activité et des comportements.

3.3.4. Rythme et sommeil :

Le TB est une entité psychopathologique caractérisée par la récurrence d'épisodes dépressifs.

Cette cyclicité a fait l'objet d'observations élargies sur la chronobiologie et la

⁴⁷ First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DS M-IV Axis I Disorders (SCID). New York: New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research; 1995.

chronophysiologie dans le TB. La perturbation profonde des rythmes circadiens est constatée aussi bien durant les épisodes thymiques qu'en période intercritique.

De façon générale il apparaît une grande vulnérabilité à la perturbation des rythmes. Ces « perturbateurs » sont en relation étroite avec le mode de vie du sujet et peuvent faire l'objet d'une prise en charge spécifique en agissant sur les synchroniseurs externes (Zeitgebers) qui modulent l'horloge interne.

Par ailleurs, les profils de vulnérabilité au stress et de réponse thérapeutique sont en lien avec des marqueurs dits circadiens qui seront utiles au clinicien pour déterminer les modalités de prise en charge du patient⁴⁸.

✓ **Rythmes circadiens et TB :**

Sur le plan anatomique, le contrôle central des rythmes circadiens est sous la dépendance des noyaux suprachiasmatiques. Sur le plan biologique, des gènes spécifiques dits « gènes Clock » possèdent des fonctions de régulation du rythme des programmes biologiques. L'étude génétique d'association de Partonen et Al. démontre l'importance de ces gènes dans la physiopathologie du TB.

Certains variants de ces gènes seraient donc impliqués dans la vulnérabilité aux perturbations des rythmes. Le modèle animal « knock out » pour le gène clock confirme son implication dans la régulation des comportements et des réactions au stress⁴⁹. La synchronisation des rythmes biologiques a un impact sur l'axe neuroendocrinien et la sécrétion d'hormones du sommeil et du stress (mélatonine, cortisol, GH).

Parmi les facteurs pouvant induire une désynchronisation de la structure circadienne endogène nous pouvons citer les modifications de l'environnement (décalage horaire, travail posté, anesthésie...) ou des perturbations homéostatiques internes (vieillesse, toxique, métabolique...).

⁴⁸ Y. Le Strat, N. Ramoz, P. Gorwood, Troubles de l'humeur et rythmes biologiques, Annales Pharmaceutiques Françaises, Volume 66, Issue 3, June 2008, Pages 169-174, ISSN 0003-4509

⁴⁹ Partonen T, Treutlein J, Alpmann A, Frank J, Johansson C, Depner M, et al. Three circadian Clock genes Per2, Arntl, and Npas2 contribute to winter depression. *Ann Med* 2007;39(3):229—38.

Les perturbations des rythmes circadiens concernent notamment :

✓ **La prise alimentaire :**

Des hypothèses sur les mécanismes, à l'origine de la synchronisation circadienne à partir de la prise alimentaire, ont été évoquées comme la balance glucides/protides, le pH gastrique et la gastrine. La perturbation du comportement alimentaire constatée dans le TB doit donc être systématiquement évaluée. Celle-ci peut être en lien avec une pathologie du comportement alimentaire comorbide ou peut-être secondaire aux effets orexigènes des médicaments.

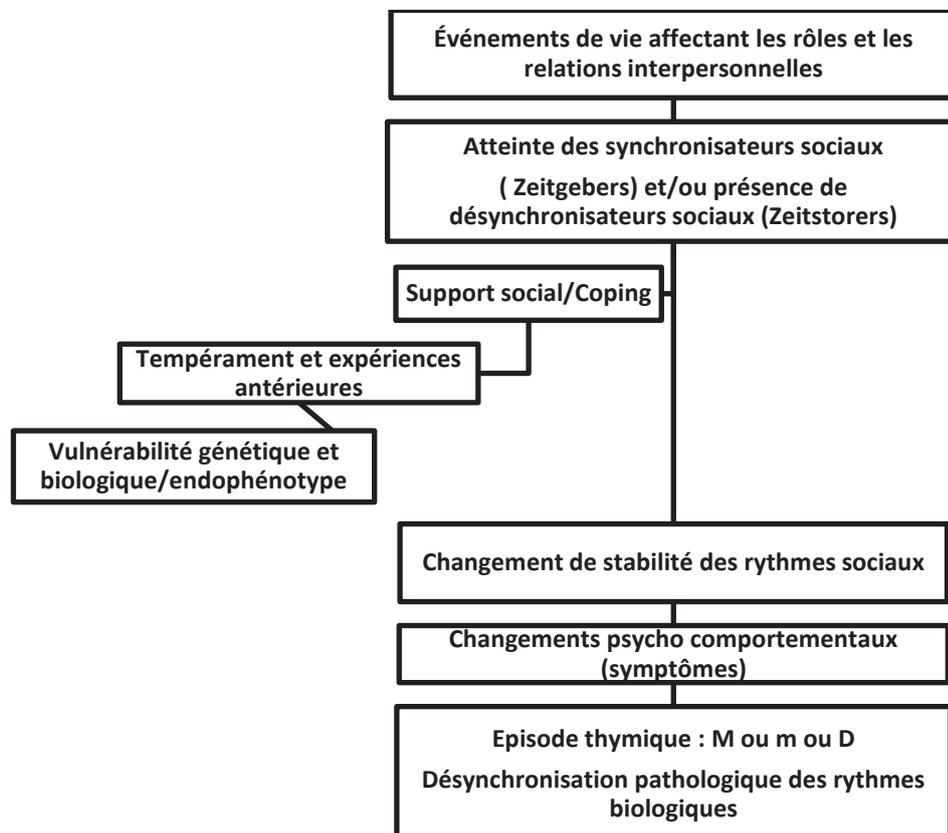
✓ **Les rythmes sociaux :**

Ces synchronisateurs de nature socio-écologique sont complexes à modéliser, ils concernent en particulier les tâches socio professionnelles qui sous tendent le rythme veille/sommeil.

On peut les illustrer à l'aide de l'algorithme suivant :

Figure 5

Schéma d'après Ehlers et Al.



✓ **Évaluation des rythmes biologiques :**

Elle est fondamentale et fait partie de l'évaluation clinique. Cette évaluation fait appel à un interrogatoire précis du patient et de ses proches qui vise à identifier les synchronisateurs ou désynchronisateurs potentiels, les stratégies d'adaptation du sujet aux stress psychosociaux (coping). L'évaluation abrégée des rythmes sociaux (*Social Rhythms Metric* [SRM-5]) est un outil utile qui peut compléter l'évaluation de l'humeur et optimiser la prise de conscience des habitudes quotidiennes et de leur lien potentiel avec l'équilibre thymique.

✓ **Sommeil et TB :**

Le trouble du sommeil apparaît comme un symptôme précoce dans la clinique du TB, il s'intègre à une perturbation des rythmes circadiens et peut faire l'objet de mesures thérapeutiques spécifiques que nous aborderons dans la partie thérapeutique.

L'évaluation du sommeil doit être systématique et peut faire appel à un agenda du sommeil utile pour identifier le profil veille/sommeil du patient et identifier les prodromes d'une rechute thymique (Plante et Winkelman, 2008). Les troubles du sommeil dans le TB font partie des dyssomnies extrinsèques associées aux troubles de l'humeur.

Il existe un lien étroit entre chronobiologie et troubles thymiques (Papousek, 1975). Le profil du sommeil est donc étroitement lié aux fluctuations thymiques dans la mesure où il dépend de l'horloge interne et de sa synchronisation circadienne. La réduction du besoin de sommeil est un symptôme clef de l'épisode maniaque (jusqu'à plus de 90 % des patients en fonction des auteurs). L'hypersomnie concerne jusqu'à 80 % des patients en phase dépressive (Harvey et Al., 2011). Sur le plan fonctionnel, il survient une apparition précoce et une densification du sommeil paradoxal sur les enregistrements polysomnographiques chez des patients en phase maniaque (Hudson et Al., 1988, 1992). Les mêmes observations sont retrouvées sur les patients en phase dépressive (Riemann et al., 2002). Ces anomalies

non spécifiques, en lien avec la désynchronisation des rythmes, sont retrouvées à l'euthymie (Brill et Al., 2011; Sylvia et Al., 2012).

3.4. Aspects paracliniques :

3.4.1. Neuro-imagerie :

Le trouble bipolaire est associé à des anomalies anatomiques et fonctionnelles mais également structurelles. L'implication de structures corticales dans la régulation des émotions apparaît au premier plan.

Les travaux récents visent à apporter des données neuroanatomiques aux modèles de dysrégulation des processus psychoaffectifs mais aussi à identifier les caractéristiques cliniques associées à ces anomalies fonctionnelles.

✓ **Outils et protocoles d'exploration :**

L'exploration du trouble bipolaire en neuroimagerie fait le plus souvent appel à :

- L'imagerie par résonance magnétique :IRMf (séquences echoplanar T2*) ou plus récemment d'IRM3 (tractographie basée sur l'IRM par tenseur de diffusion).
- L'imagerie nucléaire par Tomographie par Émission de Positrons PET scan (¹⁸F-fluorodésoxyglucose ¹⁸F-FDG)

Les protocoles de recherche clinique visent à comparer l'activité fonctionnelle corticale et sous corticale entre sujets sains et sujets malades après exposition à des stimulus émotionnels et/ou des tâches d'inhibition de type « go/no go » émotionnel. Par ailleurs, il est important d'établir des patterns d'activation cérébrale dysfonctionnels présents chez le patient euthymique, voire durant toutes les phases de la maladie bipolaire : euthymique, maniaque et dépressive.

✓ **Constatations expérimentales :**

Mayberg⁵⁰ et Blumberg⁵¹ postulent pour un défaut d'inhibition réciproque entre :

- Un réseau dit « ventro-limbique » hyperfonctionnel. Cet ensemble de structures neuroanatomiques comprend notamment le cortex orbitofrontal, le cortex cingulaire antérieur ventral, le complexe amygdalo-hippocampique et le striatum. Ce réseau concerne des structures dont le rôle est de type cognitif/attentionnel
- Un réseau dit « dorsal-cognitif » hypofonctionnel : cet ensemble comprenant pour sa part le cortex préfrontal dorsolatéral et le cortex cingulaire antérieur dorsal. Ce réseau a un rôle sur les fonctions affectives.

Josselin Houenou⁵² met en évidence dans un groupe de patients bipolaires euthymiques une augmentation de la connectivité anatomique dans le réseau ventro-limbique par IRM3 et l'hyper fonctionnalité de ces structures lors de l'exécution d'une tâche de go/no go émotionnel.

Enfin, les régions préfrontales semblent montrer de manière constante un défaut d'activation.

Ce travail met donc en évidence des anomalies fonctionnelles qui pourraient être en lien avec des anomalies structurelles. Les anomalies structurelles observées sur les populations de patients sont polymorphes et concernent les structures corticales et sous corticales. L'atteinte des régions corticales paralymbiques (insula et cortex cingulaire antérieur) semble constante dans le TB (Ellison-Whright et Al. ;2010). Les atteintes de la substance

⁵⁰ Cerebral blood flow in bipolar disorder measured with PET: I trait effects at rest and after mood induction *European Psychiatry, Volume 17, Supplement 1, May 2002, Page 113* S. Krüger, K. Goldapple, D. Kennedy, H.S. Mayberg

⁵¹ Functional connectivity between ventral prefrontal cortex and amygdala at low frequency in the resting state in bipolar disorder *Psychiatry Research: Neuroimaging, Volume 182, Issue 3, 30 June 2010, Pages 207-210* Lara G. Chepenik, Mariella Raffo, Michelle Hampson, Cheryl Lacadie, Fei Wang, Monique M. Jones, Brian Pittman, Pawel Skudlarski, Hilary P. Blumberg

⁵² A multicenter tractography study of structural connectivity in bipolar disorder and effects of psychotic features *European Psychiatry, Volume 28, Supplement 1, 2013, Page 1* S. Sarrazin, C. Poupon, J. Linke, M. Wessa, M. Phillips, M. Delavest, A. Versace, J. Almeida, P. Guevara, D. Duclap, E. Duchesnay, J.-F. Mangin, K. Le Dudal, C. Daban, N. Hamdani, M.-A. D'Albis, M. Leboyer, J. Houenou

grise auraient une topographie préférentielle selon la forme des troubles (Ha et Al.,2009) :

- Atteinte corticale préfrontale dans le TB2
- Atteinte corticale fronto-pariéto-temporale dans le TB1

3.4.2. Biologie

À l'heure actuelle, l'utilisation des examens biologiques dans la prise en charge du trouble bipolaire concerne essentiellement la réalisation de bilans pré thérapeutiques et de surveillance des effets secondaires des médications prescrites.

Toutefois, la recherche fondamentale met en évidence des anomalies biochimiques et neuroendocriniennes sur les cohortes de patients atteints de TB.

Nous allons pointer ces anomalies ainsi que les hypothèses actuelles pouvant expliquer ces observations. Par ailleurs nous discuterons l'intérêt d'explorer certains paramètres biologiques dans la prise en charge du trouble de l'humeur bipolaire.

✓ **Profil lipidique :**

L'exploration d'une anomalie lipidique (EAL) ou son dépistage s'appuie sur un bilan lipidique complet (cholestérol total, triglycérides, LDL, HDL), celui-ci permet d'évaluer la iatrogénie potentielle des traitements.

La prévention et le suivi d'un syndrome métabolique doit s'appuyer sur le contrôle du bilan lipidique. La prescription de ce bilan doit être régulière et corrélée aux conseils hygiéno diététiques délivrés au patient.

La perturbation fréquente du bilan lipidique chez les patients atteints de TB est d'origine plurifactorielle, perturbation du comportement alimentaire, sédentarité, iatrogénie. Andrea Fagiolini et Al⁵³ soulignent l'importance d'effectuer une EAL régulière compte tenu de la

⁵³ A. Fagiolini, E. Frank, J.A. Scott, S. Turkin, D.J. Kupfer - Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians - *Bipolar Disorder*, 7 (2005), pp. 424–430

fréquence du syndrome métabolique dans cette population (30%).

Par ailleurs, le ratio TG/HDL apparaît comme un déterminant précoce de diabète de type 2 qui sont également plus fréquents dans cette population (McLaughlin et Al., 2005).

✓ **CRP ultrasensible :**

Cette protéine pentamérique est un marqueur précoce et sensible de l'inflammation. Le taux de CRPus semblerait corrélé à la présence de troubles cognitifs dans le trouble bipolaire.

Dickerson et Al. ont pu mettre en évidence une relation inversée entre taux de CRP et perturbation cognitive : les individus présentant un niveau de performance anormal présentent un taux de CRP au delà du 90^{ème} percentile⁵⁴.

Le processus inflammatoire jouerait un rôle majeur dans la perturbation des fonctions cognitives dans le cadre du TB.

✓ **Ocytocine :**

Les taux d'ocytocine ont été mesurés chez des patients présentant un épisode maniaque⁵⁵.

Il apparaît une élévation des taux par rapport aux témoins, l'élévation du taux serait en lien avec l'élévation de l'humeur. L'ocytocine est connue pour réguler la réponse neuroendocrinienne au stress dans les relations sociales, cette relation est complexe et mettrait en jeu le système dopaminergique.

Ce lien significatif entre élévation des taux sériques d'ocytocine et la symptomatologie du TB pourrait permettre de considérer le taux d'ocytocine comme un paramètre biologique sensible aux variations thymiques.

⁵⁴ Faith Dickerson, Cassie Stallings, Andrea Origoni, Crystal Vaughan, Sunil Khushalani, Robert Yolken, Elevated C-reactive protein and cognitive deficits in individuals with bipolar disorder, *Journal of Affective Disorders*, Volume 150, Issue 2, 5 September 2013, Pages 456-459, ISSN 0165-

⁵⁵ Tayfun Turan, Cengiz Uysal, Akif Asdemir, Eser Kılıç, May oxytocin be a trait marker for bipolar disorder?, *Psychoneuroendocrinology*, Volume 38, Issue 12, December 2013, Pages 2890-2896, ISSN 0306-4530,

✓ **Bilan thyroïdien :**

En pratique courante, ce bilan correspond au dosage des hormones périphériques (T3, T4) et de la thyroïdostimuline (TSH). Ce bilan permet d'éliminer une dépression secondaire ou une hypothyroïdie mais aussi de surveiller la iatrogénie potentielle du lithium sur la fonction thyroïdienne.

Par ailleurs, il apparaît une élévation significativement plus importante de T3 chez les patients présentant un TB par rapport à la population générale. D'autre part, une dysfonction thyroïdienne est 2.5 fois plus fréquente chez les patients présentant un TB⁵⁶.

✓ **Acide urique**

L'hypothèse de l'implication de l'acide urique dans la physiopathologie du TB était proposée par Kraepelin qui décrivait l'association entre manie, goutte et excrétion d'acide urique.

Le lithium était régulièrement utilisé dans le traitement de la goutte avant la découverte de son activité antimaniaque, les sels de lithium de l'acide urique étant très solubles dans l'eau ; en 1949 John Cade avait suggéré un rôle du métabolisme des urates dans la manie.

Plus récemment, Jinnah et Al. en 2009 ont suggéré le rôle du métabolisme des purines dans la régulation des fonctions affectives, cognitives et motrices.

Enfin, Chaudhari et Al. en 2010 ont retrouvé un taux d'acide urique plus élevé chez les patients présentant un épisode dépressif majeur par rapport aux sujets témoins, ce résultat est également celui de Wen et Al. en 2012 qui retrouve également un retour à un taux normal après le traitement de l'épisode dépressif. Il apparaîtrait donc une élévation du taux d'acide urique à la fois dans le cadre d'un épisode dépressif unipolaire et dans un trouble bipolaire, ce taux pourrait être plus élevé en cas de symptomatologie hyperthymique ou

⁵⁶ Vinay Narasimha Krishna, Ravish Thunga, B. Unnikrishnan, Tanuj Kanchan, Mario Joseph Bukelo, Rajesh Kumar Mehta, Anand Venugopal, Association between bipolar affective disorder and thyroid dysfunction, Asian Journal of Psychiatry, Volume 6, Issue 1, February 2013, Pages 42-45, ISSN 1876-2018

d'irritabilité⁵⁷. Sur le plan thérapeutique, certains auteurs évoquent l'intérêt de traiter l'hyperuricémie associée au TB avec l'Allopurinol⁵⁸.

3.4.3. Génétique

Comme pour l'ensemble des pathologies psychiatriques, la conception actuelle du rôle des gènes s'inscrit dans un modèle d'interaction génome/environnement.

Depuis la dernière décennie, de nombreuses études ont pu mettre en évidence des associations avec des gènes candidats et des régions chromosomiques données. Toutefois il apparaît une grande hétérogénéité dans les résultats obtenus.

Il existe actuellement un consensus concernant le caractère polygénique de l'influence du génome dans l'apparition et les manifestations de la pathologie. L'héritabilité serait actuellement estimée entre 80 % et 85%⁵⁹.

La variabilité des tableaux cliniques pourrait être en lien avec un polymorphisme génétique : les symptômes psychotiques et l'impulsivité suicidaire apparaissent comme des caractéristiques partagées par d'autres pathologies psychiatriques tels que la schizophrénie et l'épisode dépressif majeur unipolaire dont la coexistence avec le trouble bipolaire pourrait être corrélée au profil génétique⁶⁰.

Les fréquentes comorbidités psychiatriques pourraient donc s'expliquer par la potentialisation ou la combinaison de plusieurs expressions géniques modulées par les facteurs environnementaux dont le stress. Parmi les nombreux gènes candidats nous

⁵⁷ Sermin Kesebir, Elif Tatlıdil Yaylacı, Özgür Süner, Bülent Kadri Gültekin, Uric acid levels may be a biological marker for the differentiation of unipolar and bipolar disorder: The role of affective temperament, *Journal of Affective Disorders*, Volume 165, 20 August 2014, Pages 131-134, ISSN 0165-0327

⁵⁸ Rodrigo Machado-Vieira, Jair C. Soares, Diogo R. Lara et al "A double-blind, Randomized, Placebo-Controlled 4-Week Study on the Efficacy and Safety of the Purinergic Agents Allopurinol and Dipyridamole Adjunctive to Lithium in Acute Bipolar Mania" Publié dans *J Clin Psychiatry*. 2008 August ; 69(8): 1237/1245.

⁵⁹ J.H. Barnett, J.W. Smoller - The genetics of bipolar disorder - *Neuroscience*, 164 (2009), pp. 331–343

⁶⁰ J. Huang, R.H. Perlis, P.H. Lee, A.J. Rush, M. Fava, G.S. Sachs *et al.* Cross-disorder genomewide analysis of schizophrenia, bipolar disorder, and depression - *Am J Psychiatry*, 167 (2010), pp. 1254–1263

pouvons citer quelques exemples pouvant illustrer l'influence du génotype sur la neuropsychopathologie du trouble bipolaire.

✓ **Le gène codant pour le récepteur dopaminergique D3 (DRD3) :**

Il existe un consensus concernant l'implication d'une dysfonction dopaminergique synaptique dans la neurobiologie du trouble bipolaire.

Le récepteur D3 serait plus spécifiquement concerné par ces anomalies de la neurotransmission dopaminergique. Le gène DRD3 code pour ce récepteur D3. Son locus concerne le chromosome 3q13.3. Ce gène est exprimé exclusivement dans les régions du système limbique impliquées dans le contrôle des émotions, des comportements et des cognitions (Schwartz et Al,2000 et Sokoloff et Al,1990). Les études disponibles concernent l'étude des allèles de DRD3 et du polymorphisme associé au trouble bipolaire.

✓ **Le gène codant pour le facteur BDNF :**

Ce gène localisé sur le chromosome 11p13 pourrait jouer un rôle clef dans le développement des circuits dopaminergiques mais également dans le processus de survie de ces neurones.

Le gène BDNF est nécessaire à l'expression du récepteur dopaminergique DND3 dans le noyau accubens (Guillin et Al,2001). Une implication du BDNF dans la neurobiologie des troubles de l'humeur et la psychopharmacologie des troubles de l'humeur a été évoquée (Chen et Al,2006 et Lang et Al,2005).

✓ **Le gène codant pour le transporteur de la sérotonine 5-HTT :**

Ce gène est localisé sur le chromosome 17q11.12.

Ce locus semblerait jouer un rôle fondamental dans la régulation de l'humeur et l'action des thérapeutiques pharmacologiques. Une méta analyse retrouve un polymorphisme

fonctionnel (5-HTTLPR) du transporteur de la sérotonine qui pourrait constituer un facteur de risque de bipolarité⁶¹

✓ **Le gène codant pour le facteur RSG4 (GTPase-activating protéin 4) :**

Pour certaines études portant sur les polymorphismes nucléotidiques, le facteur régulateur de signalisation de protéine G pourrait être impliqué dans le trouble bipolaire. La protéine G participe à la transduction du signal cellulaire et sont dites GTPases⁶². Toutefois les recherches actuelles ne parviennent pas à retenir ce polymorphisme comme spécifique de la pathologie compte tenu du manque de reproductibilité des études existantes.

Les études génétiques récentes ont pointé l'hypothèse d'une pathogénie commune entre plusieurs pathologies psychiatriques dont la schizophrénie.

Les études actuelles sur la génétique du trouble bipolaire reposent donc sur des bases de données génétiques intégrant des facteurs variés et concernant à la fois le trouble bipolaire, le trouble dépressif de l'humeur unipolaire et la schizophrénie compte tenu de l'existence du chevauchement de certains déterminants génétiques pour ces pathologies.

Une grande complexité est constatée dans l'implication du patrimoine génétique : la variabilité phénotypique prend notamment en considération l'haplotype, le nombre de variants, les interactions gène-gène et les voies de transduction.

Ces éléments confirment des caractéristiques génomiques communes inter-trouble qui appuient l'hypothèse d'une pathogénie partagée.

La recherche moderne en génétique et biologie moléculaire vise également à pointer des cibles thérapeutiques plus spécifiques notamment pour la prise de décision en psychopharmacologie.

⁶¹ Meta-analysis confirms a functional polymorphism (5-HTTLPR) in the serotonin transporter gene conferring risk of bipolar disorder in European populations - *Neuroscience Letters*, Volume 549, 9 August 2013, Pages 191-196 Hong-yan Jiang, Fei Qiao, Xiu-feng Xu, Yuan Yang, Yan Bai, Ling-ling Jiang

⁶² Y. Li, Q. Zhao, Z. Zhang, P. Wang, R. Che, W. Tang *et al.* Association study between RGS4 and bipolar disorder in the Chinese Han population - *Psychiatr Genet*, 20 (2010), pp. 130–132

La variabilité génétique conduit à distinguer différentes catégories de « métaboliseurs ». Le profil génétique pourrait permettre d'identifier des critères de réponse aux thymorégulateurs et de moduler les stratégies thérapeutiques sur le plan qualitatif et quantitatif.

3.4.4. Explorations fonctionnelles :

L'identification d'endophénotypes permet de mieux caractériser un profil de vulnérabilité au stress ainsi que l'évolution clinique et la réponse thérapeutique. Cette étape reposerait sur l'analyse des déterminants génétiques de leur expression phénotypique. L'expression phénotypique pourrait être mise en évidence par certaines explorations neurophysiologiques sensibles aux manifestations cliniques de la pathologie. Ces explorations sont pour l'heure dans le domaine de la recherche mais pourraient à terme enrichir la sémiologie et identifier certains biomarqueurs utiles à l'évaluation diagnostique et à la décision thérapeutique.

✓ EEG :

L'électroencéphalogramme (EEG) est une exploration fonctionnelle neurologique peu coûteuse dont la mise en œuvre est relativement simple. Il renseigne le clinicien sur le niveau de veille du patient et donc sur l'état d'éveil qui se manifeste par une activité électrique spécifique. L'activation ascendante réticulo-thalamo-corticale est en lien avec le niveau de vigilance et la régulation du rythme veille/sommeil; cette activité est distincte des processus attentionnels. L'algorithme VIGALL (*Vigilance Algorithm Leipzig*) permet d'identifier la régulation de la vigilance à l'état de veille. L'EEG a donc été utilisé pour mieux caractériser la clinique des troubles thymiques (Hegerl U et Al.,2013 ; Ulrich G.,1994).

On constate les modifications suivantes :

- **Lors des EDM** : Il apparaît une régulation de vigilance de type rigide

significativement plus fréquente que dans un groupe témoin.

- **Lors des épisodes maniaques:** On retrouve au contraire une régulation de type labile avec des variations rapides de la vigilance.

Ces constatations confirment les modèles théoriques impliquant l'axe hypothalamo hypophyso adrénérurgique et les mécanismes de régulation du rythme veille/sommeil et chronobiologiques⁶³.

✓ **Actigraphie :**

L'utilisation d'actimètres portables sous forme de bracelets contenant un accéléromètre permet de mesurer en continu l'activité motrice du sujet. On peut collecter les données suivantes : enregistrement de l'activité pendant le sommeil, les mouvements nocturnes, la fragmentation du sommeil, le temps d'éveil et d'immobilité, l'heure des éveils. L'ensemble de ces paramètres peut être corrélé aux autres explorations fonctionnelles EEG, polysomnographie. L'actigraphie apparaît être un outil d'exploration validé et fiable de l'activité motrice particulièrement sensible aux perturbations du rythme circadien (Morgenthaler et Al., 2007) et aux variations de l'activité psychomotrice constatées dans le TB. La plupart des publications mettent en évidence une perturbation des paramètres actigraphiques nocturnes y compris en période intercritique. Les variations d'activité constatées, en comparaison avec les sujets témoins, sont à la fois qualitatives et quantitatives. Par ailleurs ces perturbations se maintiennent à l'euthymie⁶⁴.

⁶³ J.-A. Micoulaud Franchi, P.-A. Geoffroy, J. Vion-Dury, C. Balzani, R. Belzeaux, M. Maurel, M. Cermolacce, E. Fakra, J.-M. Azorin, Épisodes dépressifs mixtes : clinique et biomarqueurs neurophysiologiques, *L'Encéphale*, Volume 39, Supplement 3, December 2013, Pages 149-156, ISSN 0013-7006.

⁶⁴ Pierre Alexis Geoffroy, Carole Boudebessé, Frank Bellivier, Mohamed Lajnef, Chantal Henry, Marion Leboyer, Jan Scott, Bruno Etain, Sleep in remitted bipolar disorder: A naturalistic case-control study using actigraphy, *Journal of Affective Disorders*, Volume 158, April 2014, Pages 1-7, ISSN 0165-0327

3.5. Évolution et Pronostic :

Comme nous avons pu le mettre en évidence, l'évolution du TB est corrélée à la précocité et à la précision du diagnostic.

Au-delà de l'importance du dépistage et de la prise en charge, les principaux paramètres suivants vont influencer l'évolution de la pathologie :

- Critères de gravité et de sévérité d'un épisode affectif (intensité des symptômes, aspect invalidant, crise suicidaire)
- Présence d'une comorbidité psychiatrique et/ou somatique
- Fréquence des épisodes
- Organisation chronologique des épisodes thymiques dont une présence de cycles rapides et/ou d'épisodes mixtes
- Environnement et stress

Nous développerons de manière succincte les principales complications du TB qui constituent un enjeu majeur dans le pronostic de cette pathologie.

3.5.1. Pathogénie du trouble bipolaire :

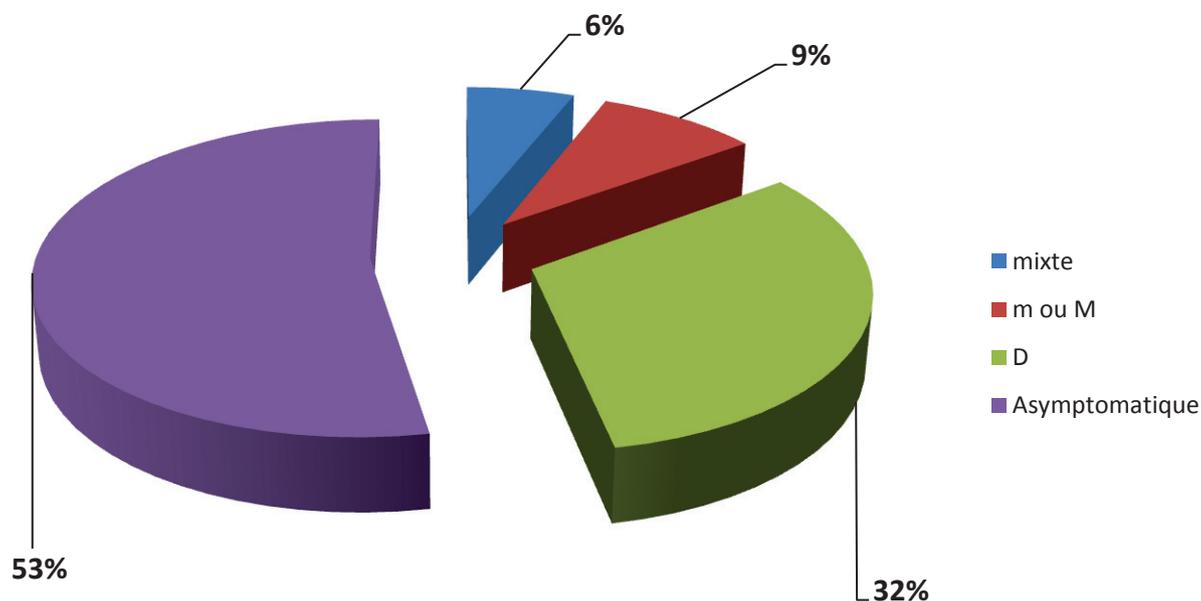
Il est désormais établi un accroissement de la fréquence des épisodes thymiques dès le troisième événement (Suppes et Al,2000).

Concernant la répartition de la symptomatologie au cours de la vie, (Judd et Al) montrent sur un échantillon de 146 patients présentant un TB avec une durée de suivi de 12.8 années⁶⁵:

- Que les patients atteints de TB sont symptomatologiques durant environ la moitié de leur vie.
- Que la proportion d'épisodes dépressifs est dominante.

⁶⁵ Judd et al. ;Arch Gen Psychiatry,2002 ;59 :530-7.

Judd et Al.;Arch Gen Psychiatry 2002



Une autre étude concernant cette fois 86 patients atteints de TB2, suivis pendant 13 à 14 ans, montre la même tendance avec une proportion d'épisodes dépressifs plus importante (50 % vs 32 %) et une période asymptotique réduite (46 % vs 53 %)⁶⁶.

Globalement on constate une stabilité du tableau clinique en dehors des complications.

Il est à noter que seulement 7.5 % des patients atteints d'un TB2 ont au maximum 1 seul épisode sur une période de suivi de 10 ans (Vieta & Suppes,2008).

Il apparaît au regard des différentes études de cohortes menées sur une population âgée de 15 à 25 ans, de façon prospective, une pathogénie clinique du TB qui peut se décomposer en trois phases⁶⁷. Plus de la moitié des patients présentent les signes suivants non spécifiques avant l'âge de 14 ans :

- Anxiété
- Troubles du comportement

⁶⁶ Judd et al. ;Arch Gen Psychiatry,2003 ;60 :261-9.

⁶⁷ P.A. Geoffroy, M. Leboyer, J. Scott, Prédire le trouble bipolaire : que pouvons-nous apprendre des études prospectives de cohortes , L'Encéphale, Available online 3 October 2013, ISSN 0013-7006,

- Perturbations du sommeil
- Baisse/Hausse du niveau d'énergie
- Plaintes somatiques

Ces signes non spécifiques peuvent coexister avec un tableau très polymorphe. Les manifestations symptomatiques varient également en fonction de l'âge d'expression.

Dans un second temps, il apparaît des symptômes plus spécifiques à l'adolescence :

- Dépressions
- Trouble du sommeil
- Labilité thymique
- Retentissement fonctionnel

Le tableau clinique poursuit son évolution à l'âge adulte avec un tableau clinique plus stable et spécifique et avec des signes caractéristiques :

- Épisodes aigus maniaques
- Hypomanie
- États mixtes

Cette évolution chronologique est considérée par les auteurs comme « dose dépendante » dans la mesure où l'intensité et le nombre des symptômes préexistant prédisent la sévérité du trouble.

3.5.2. Complications :

✓ **Risque suicidaire :**

Le risque suicidaire est très important dans le cas du TB qui constituerait d'ailleurs le principal facteur de risque au sein des pathologies psychiatriques. Nordentoft et Al. ont pu mettre en évidence un risque absolu de suicide de 6 à 7 % pour les troubles affectifs et la schizophrénie⁶⁸

⁶⁸ M. Nordentoft, P.B. Mortensen, C.B. Pedersen, Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder, Arch Gen Psychiatry, 68 (2011), pp. 1058–1064

Le traitement au long cours du TB permet d'obtenir une diminution majeure de la mortalité par suicide avec un niveau de preuve. Sur ce point, il est important de noter que le risque suicidaire est augmenté sensiblement en cas d'abus de substances ou d'antécédent suicidaire.

Concernant le choix des thérapeutiques, il apparaît désormais un consensus sur l'utilisation du lithium en première intention dans le traitement du TB dans la mesure où ce traitement a fait la preuve de son efficacité dans la prévention du risque suicidaire⁶⁹.

✓ **Autres complications :**

Les autres complications de la pathologie sont les conséquences des perturbations psychocomportementales sur le fonctionnement socio-professionnel et familial du sujet ainsi que l'apparition ou l'aggravation de comorbidités psychiatriques en particulier l'addiction

3.7. Thérapeutique

3.7.1. Psychopharmacologie

Le traitement médicamenteux du TB repose sur les classes pharmaceutiques suivantes :

- Thymorégulateurs non anticonvulsivants
- Thymorégulateurs anticonvulsivants
- Antipsychotiques atypiques dits de seconde génération
- Antipsychotiques typiques dits de première génération
- Antidépresseurs et psychoanaleptiques
- Psychotropes adjuvants à visée hypnotique ou anxiolytique

Nous aborderons de manière synthétique l'actualité sur les principales molécules dont le choix éclairé est déterminant pour une prise en charge optimale du TB. Certains

⁶⁹ Cipriani, K. Hawton, S. Stockton, J.R. Geddes, Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis, BMJ, 346 (2013), p. f3646

médicaments bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché pour le traitement du TB, d'autres sont simplement indiqués dans la mesure où ils ont pu faire la preuve de leur efficacité et ont fait l'objet de recommandations consensuelles. Nous nous intéresserons à la question des modalités de suivi du traitement médicamenteux et des mécanismes d'action pouvant expliquer leur efficacité.

✓ **Lithium :**

C'est un thymorégulateur sans propriétés anticonvulsivantes.

Les sels de lithium comprennent le carbonate de lithium et le carbonate et le gluconate de lithium. Il est le thymorégulateur dont l'efficacité sur la rechute des épisodes maniaques est supérieure aux autres thymorégulateurs. Sa prescription doit être retenue en première intention dans le TB1.

Dans le traitement curatif des accès maniaques, on constate une efficacité sur les symptômes dans 40 à 80 % des cas en 4 à 15 jours.

Dans la prévention des rechutes des TB, on constate une efficacité sur les symptômes après 1 à 2 ans, correcte dans 70 % des cas, excellente dans 30 à 50 % des cas.

Concernant la conduite du traitement elle nécessite un suivi rigoureux de la fonction rénale et son utilisation est contre indiquée en cas de régime hyposodé. Une insuffisance rénale impose la plus grande prudence et doit faire appel à un avis néphrologique, cette situation empêche le plus souvent l'utilisation du lithium .Il est recommandé un dosage de la créatininémie 1 à 2 fois par an, une protéinurie et une calcémie.

Concernant les effets indésirables, ils concernent 50 % à 75 % des patients. La prise de poids est constatée dans 70 % des cas mais reste modérée et évaluée à 4 kg en moyenne.

Concernant la pharmacodynamie, Berridge et Al en 1989 proposent un mécanisme qui réduirait la concentration de myo-inositol et atténuerait la signalisation intracellulaire à l'origine de l'effet thymorégulateur. Depuis des interactions complexes entre les ions Li+

et l'adenylyl cyclase, l'inositol phosphate et la protéine kinase C ont été identifiées. Il apparaît un effet sur le métabolisme de l'acide arachidonique et sur des facteurs neuroprotecteurs comme bcl2 qui pourrait laisser présager au delà de l'effet thymorégulateur d'une potentialité thérapeutique anti neurodégénérative. Toutefois ces constatations expérimentales observées sur le modèle animal sont parfois contradictoires et doivent être confirmées.⁷⁰.

✓ **Dérivés de l'acide valproïque :**

Parmi ces molécules on retrouve le Valproate de sodium et le Valpromide qui présentent une activité anticonvulsivante et antimaniaque.

La prescription de ces molécules peut être retenue en première intention en cas de contre indication du lithium dans la prévention des rechutes du TB1.

La coprescription d'un autre anticonvulsivant en particulier la Carbamazépine est déconseillée et expose à un risque accru de complications dermatologiques. Les effets hépatotoxiques et hématotoxiques potentiels nécessitent une surveillance biologique régulière.

Le mécanisme d'action de l'acide valproïque pourrait reposer sur l'inhibition de l'acyl-CoA synthétase et la diminution de la synthèse de l'acide arachidonique au niveau cérébral.⁷¹

La grossesse contre indique l'utilisation du Valproate.

✓ **Lamotrigine :**

Thymorégulateur et anticonvulsivant.

⁷⁰ Frederic Marmol, Lithium: Bipolar disorder and neurodegenerative diseases Possible cellular mechanisms of the therapeutic effects of lithium, Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, Volume 32, Issue 8, 12 December 2008, Pages 1761-1771, ISSN 0278-5846

⁷¹ Jakob A. Shimshoni, Mireille Basselin, Lei O. Li, Rosalind A. Coleman, Stanley I. Rapoport, Hiren R. Modi, Valproate uncompetitively inhibits arachidonic acid acylation by rat acyl-CoA synthetase 4: Relevance to valproate's efficacy against bipolar disorder, Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids, Volume 1811, Issue 3, March 2011, Pages 163-169, ISSN 1388-1981,

Il présente une AMM pour le traitement des rechutes dépressives du TB2, dans cette indication il aurait d'ailleurs une efficacité supérieure à celle du lithium (Calabrese et Al., 2004)⁷². La tolérance très favorable de la Lamotrigine permet de favoriser l'observance, l'étude cohorte de Ketter et Al.⁷³ rapporte un taux d'abandon du traitement faible (26,5 %, avec une durée globale moyenne de traitement de 434 jours). Les risques dermatologiques en particulier la survenue d'un syndrome de Stevens Johnson rendent toutefois l'introduction délicate à posologie très progressive et limite les coprescriptions avec d'autres antiepileptiques. Sur le plan pharmacodynamique son mécanisme d'action reste très mal connu.

✓ **Carbamazépine**

C'est un anticonvulsivant et antimaniaque.

L'obstacle majeur à l'utilisation de la carbamazépine concerne ses interactions médicamenteuses potentielles nombreuses.

Cette molécule est un inducteur du cytochrome P450 au niveau de sa sous unité CYP2 E1.

L'utilisation de ce médicament est particulièrement délicate en cas de coprescription. En comparaison avec le Valproate, l'effet antimaniaque semble comparable avec un profil de sécurité plus sûr à long terme pour la Carbamazépine et pour le Valproate dans le cas d'un traitement bref⁷⁴. Les effets indésirables notoires sont hématotoxiques et hépatotoxiques.

Il est à noter que l'oxcarbamazépine (Trileptal®), molécule dérivée présente une meilleure tolérance et un niveau de preuve équivalent dans le traitement du TB mais ne possède pas d'AMM dans cette indication.

✓ **Antipsychotiques atypiques :**

⁷² Calabrese Jr, Kasper S, Johnson G *et al.* International Consensus Group on Bipolar I Depression Treatment Guidelines. J Clin Psychiatry 2004 ; 65 (4) : 571-9.

⁷³ Terence A. Ketter, John O. Brooks, Jennifer C. Hoblyn, Laurel M. Champion, Jennifer Y. Nam, Jennifer L. Culver, Wendy K. Marsh, Julie C. Bonner, Effectiveness of lamotrigine in bipolar disorder in a clinical setting, Journal of Psychiatric Research, Volume 43, Issue 1, November 2008, Pages 13-23, ISSN 0022-3956,

⁷⁴ Henry A. Nasrallah, Terence A. Ketter, Amir H. Kalali, Carbamazépine and valproate for the treatment of bipolar disorder: a review of the literature, Journal of Affective Disorders, Volume 95, Issues 1-3, October 2006, Pages 69-78, ISSN 0165-0327

L'utilisation des neuroleptiques de seconde génération est proposée dans le traitement curatif des épisodes maniaques ou dans la prévention des rechutes.

Un recul important concerne l'utilisation de trois molécules : l'Olanzapine, la Risperidone et l'Aripiprazole. Le choix d'une de ces spécialités repose sur la tolérance de la molécule dans la mesure où la représentation des effets indésirables est très différente. Ces trois molécules sont indiquées dans le traitement des épisodes maniaques.

La coprescription d'un traitement antipsychotique atypique est utile pour potentialiser l'effet antimaniaque des thymorégulateurs lorsque l'expression symptomatique est intense.⁷⁵

Concernant le traitement de maintenance l'aripiprazole et l'olanzapine bénéficient d'une AMM dans la prévention des rechutes d'un TB1 en cas de réponse préalable au traitement d'un épisode aigu.

La Quétiapine peut être proposée dans le traitement du TB1 ou 2 avec une AMM pour le traitement des symptômes dépressifs et la prévention des rechutes. La Quétiapine représente donc sur un plan réglementaire le seul traitement de première intention de l'épisode dépressif majeur d'intensité modérée à sévère dans le TB.

✓ **Antidépresseurs :**

Cette classe n'apparaît pas comme un traitement systématique du TB; il est d'ailleurs proscrit en monothérapie dans la mesure où il peut induire un virage maniaque (Goodwin et Al.,2009; Yatham et Al.,2009). La prescription d'antidépresseur reste à l'appréciation du clinicien car il n'existe pas d'autorisation de mise sur le marché pour le traitement du trouble bipolaire. Depuis les travaux de Miller en 2004 et Goldberg and Citrome en 2005, la coprescription d'antidépresseur et de thymorégulateur en bithérapie apparaît comme une option thérapeutique utile pour le traitement des symptômes dépressifs dans le cadre d'un

⁷⁵ American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). Am J Psychiatry 2002 ; 159 (s4) : 1-50.

TB.

D'un point de vue consensuel, la prescription de tricyclique est à proscrire dans la mesure où le risque de virage maniaque reste supérieur aux traitements sérotoninergiques.

Le rapport bénéfice/risque de la prescription d'antidépresseurs reste très discuté dans la littérature où il persiste un doute sur le risque de virage thymique ou d'accélération des cycles.

Concernant les recommandations, on peut citer celle de l'AFBPM qui préconise l'utilisation d'antidépresseurs en association avec un thymorégulateur pour les épisodes dépressifs sévères sans cycle rapide⁷⁶. Le choix de la molécule ne s'appuie aujourd'hui sur aucune recommandation. L'association Olanzapine/Fluoxétine est la seule à avoir démontré son efficacité avec un niveau de preuve suffisant⁷⁷.

3.7.2. Psychothérapies :

Ces interventions font partie intégrante de la prise en charge. La relation d'aide qui est au cœur de la relation médecin-malade repose sur la qualité de l'empathie, l'optimisme, la bonne transmission de l'information de façon bilatérale. Ces principes sont idéalement intégrés à la psychothérapie de soutien qui fait partie de la consultation médicale et de la prise en charge hospitalière institutionnelle.

Au-delà des principes de la psychologie médicale, il apparaît désormais des modalités psychothérapeutiques spécifiques qui sont des outils précieux dans le traitement du TB en association avec le traitement pharmacologique. Nous aborderons certaines techniques psychothérapeutiques usuelles qui ont fait l'objet d'une évaluation spécifique.

⁷⁶ Llorca PM, Courtet P, Martin P *et al.* Screening and management of bipolar disorders : results. *L'Encéphale* 2010;36:S86-102.

⁷⁷ Marcus T. Silva, Ivan R. Zimmermann, Tais F. Galvao, Mauricio G. Pereira, Olanzapine plus fluoxetine for bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis, *Journal of Affective Disorders*, Volume 146, Issue 3, 25 April 2013, Pages 310-318, ISSN 0165-0327,

✓ **MBCT :**

La Thérapie Cognitive en Pleine Conscience (Mindfulness Based Cognitive Thérapie [MBCT]) a été développée par Zindel Segal à partir du programme de réduction du stress élaboré par Jon Kabat-Zinn (Mindfulness-Based Stress Reduction program).

Cette technique combine une thérapie cognitive et un entraînement à la méditation.

D'abord proposée dans la prise en charge des troubles anxieux et du trouble unipolaire, la MBCT est aussi indiquée dans le TB. La prise en charge comprend des séances hebdomadaires de 90 à 120 minutes sur une période de 8 à 12 semaines. Cette approche utilise également des exercices quotidiens d'environ 45 minutes par jour qui feront l'objet d'une initiation au cours du programme thérapeutique. Une efficacité a pu être constatée sur les symptômes anxieux et dépressifs résiduels chez des patients atteints de TB en rémission (Williams JM, et Al ;2008).

Concernant la prise en charge du TB1, une étude met en évidence une diminution significative de la réactivité cognitive, explorée par l'échelle d'attitudes dysfonctionnelles (DAS) de Weissman sur une population de patients atteints de TB1 résistant⁷⁸.

✓ **TIPARS :**

La Thérapie Inter-Personnelle et des Rythmes Sociaux (IPSRT en version anglophone et TIPARS en version francophone), développée par Ellen Franck et Al, combine à la fois une thérapie interpersonnelle et une thérapie centrée sur les rythmes sociaux.

L'organisation des TIPARS comprend 16 à 20 séances suivies d'une phase de maintenance.

Les anomalies des rythmes circadiens internes constatées dans les TB, y compris en phase euthymique, plaident pour une désynchronisation des rythmes qui serait sensible à ce type de prise en charge. Il apparaît un bénéfice significatif sur le maintien en phase euthymique dans le TB1 en comparaison avec le traitement thymorégulateur seul. De même, la

⁷⁸ Mirabel- Sarron C, Sala L, Siobud- Dorrocant E, et al. MBCT dose effect on dysfunctional attitudes in bipolar I patients, 2011 Soumis.

stabilisation de l'humeur s'accompagnerait d'une stabilisation des rythmes et une amélioration globale de la qualité de vie (Frank E, et Al.;2005). L'efficacité des TIPARS dans la prophylaxie du TB2 est aussi constatée⁷⁹. La TIPARS peut être proposée de façon précoce en fonction de l'intensité des symptômes.

✓ TCC :

Introduit dès 1996 dans la prise en charge du TB à travers de nombreux programmes, les psychothérapies de type cognitive et comportementale ont évolué avec l'apparition des outils d'identification et d'auto-évaluation. Le programme de Lam et Al. représente la référence internationale actuelle, cette intervention est fondée sur le modèle stress vulnérabilité. C'est le type de programme le plus utilisé et qui a fait la preuve de son efficacité⁸⁰. Les différentes étapes de ce programme sont déclinées en trois phases⁸¹:

- Phase 1 : Psychoéducation, séances 1 à 5
- Phase 2 : Outils comportementaux et cognitifs, séances 6 à 16
- Phase 3 : Consolidation, séance 17 à 20.

L'application de ce programme dans la prise en charge du TB montre une amélioration significative avec moins d'épisodes récurrents (Scott et Al.,2006).

✓ FFT :

La thérapie ciblée sur la famille (FFT) est désormais adaptée au TB.

Son objectif initial était de diminuer le niveau d'émotions négatives au sein des familles.

Son objectif consiste à la fois à délivrer des informations aux familles concernant la pathologie et à repositionner les comportements pathologiques sur le trouble bipolaire et

⁷⁹ Swartz HA, Frank E. Psychotherapy for bipolar depression: a phase specific treatment strategy? *Bipolar Disord* 2001;3:11- 22.

⁸⁰ Mirabel- Sarron C, Provencher M. Les thérapies comportementales et cognitives et troubles bipolaires. In : *Les troubles bipolaires*. Paris : Ed. Lavoisier; Sous presse.

⁸¹ Lam D, Jones S, Hayward P. *Cognitive therapy for bipolar disorder: a therapist's guide to concept. Methods and practice*. New York: Ed Wiley; 1999.

déculpabiliser le patient vis-à-vis de l'entourage. Il est envisagé une diminution du niveau de stress environnemental qui représente un facteur de rechute potentiel.

Un programme spécifique a été élaboré aux Etats Unis : le Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BP) qui a montré son efficacité dans les épisodes dépressifs du TB (Miklowitz DJ, et Al.;2007) et au décours d'un épisode aigu avec réduction des symptômes dépressifs et du risque de rechute à un an⁸².

3.7.3. Psychoéducation

L'approche pédagogique est actuellement un élément clef de la prise en charge du TB. Cette dimension du soin est fondamentale dans la prévention des rechutes en renforçant l'adhésion au programme thérapeutique.

Utilisée avec succès dans les pathologies somatiques chroniques (diabète, HTA, asthme...), la psychoéducation a pour objectif principal de permettre au patient d'optimiser ses ressources face à la pathologie avec un maximum d'autonomie.

Sur le plan méthodologique les objectifs pédagogiques sont les suivants :

- information sur la maladie et les thérapeutiques associées
- contrôle des facteurs de stress et de vulnérabilité
- amélioration de la qualité de vie
- acceptation de la pathologie
- observance thérapeutique

Le programme de psychoéducation doit être proposé de façon précoce dans le but d'améliorer le pronostic de la pathologie.

Dans le cadre du TB, il est nécessaire que le patient soit euthymique et à distance de six

⁸²Miklowitz DJ, et al. Family-focused treatment of bipolar disorder: 1-year effects of a psychoeducational program in conjunction with pharmacotherapy. *Biol Psychiatry* 2000;48:582-92.

mois d'un épisode aigu.

L'efficacité de la psychoéducation a pu être démontrée dans la prise en charge du TB (Perry,1999). Une élaboration de protocoles spécifiques pour le TB a été initiée (Vieta et Colom). Les bénéfices d'un programme de 21 séances de 90 minutes étalées sur six mois ont été démontrés avec confirmation des bénéfices à 5 ans⁸³. Les paramètres d'amélioration à l'issue du protocole sont les suivants :

- Réduction des périodes symptomatiques
- Augmentation des intervalles libres et du délai de récurrence
- Diminution des épisodes de rechute thymique
- Diminution du nombre d'hospitalisations
- Maintien de l'observance thérapeutique.

Il existe d'autres types de programmes psychoéducatifs, certains font intervenir des pairs ou des membres de la famille, c'est le cas de la FFT (Family-Focused Therapy).

Le principal facteur limitant ce type de prise en charge est la mise à disposition de moyens institutionnels adaptés à la fois sur le plan humain des ressources humaines et sur celui de la logistique.

3.7.4. Remédiation cognitive et fonctionnelle :

Comme nous l'avons précédemment décrit, il existe une perturbation cognitive associée aux troubles affectifs qui reste présente dans les périodes intercritiques. Les anomalies des processus cognitifs qui sont primaires ou secondaires peuvent faire l'objet de programmes de remédiation cognitive. Les objectifs seront déterminés à partir du bilan diagnostique.

Les stratégies mises en oeuvre visent à limiter l'évolution délétère de ces déficits cognitifs composites qui ont un impact sur le pronostic fonctionnel. Il peut être proposé des séances

⁸³ Colom F, 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;60:402-7.

visant à améliorer ou maintenir les fonctions cognitives à travers des exercices de remédiation réguliers comme le programme « RECOS » (2 séances en présence du thérapeute et une tâche à domicile par semaine sur 14 semaines).

Par ailleurs, des stratégies visant à améliorer les habiletés sociales pourront être envisagées pour soutenir et perfectionner les cognitions sociales.

Le « Barcelona Bipolar Programme » a proposé une nouvelle stratégie de remédiation fonctionnelle qui comprend 21 séances hebdomadaires de 90 minutes qui visent à acquérir des stratégies de gestion des difficultés cognitives (mémoire verbale, fonctions exécutives, attention). L'évaluation de ce programme vise le fonctionnement global⁸⁴.

3.7.5. Thérapeutiques non pharmacologiques :

✓ ECT :

L'électroconvulsivothérapie (ECT) peut être un recours en cas d'échec des thérapeutiques médicamenteuses conduites de façon optimale ou en cas de situation d'urgence où le pronostic vital est engagé. L'électroconvulsivothérapie constitue la thérapeutique de référence des manies sévères agitées et des épisodes dépressifs résistants. Le protocole comprend deux à trois stimulations par semaine pour un total de huit à 12 stimulations. S'il s'agit d'un traitement d'entretien à long terme, on peut espacer les séances, par exemple, une fois par mois. Les limites du traitement concernent essentiellement la disponibilité du plateau technique et la tolérance sur le plan cognitif qui peut être améliorée par une stimulation de type unilatéral. L'ECT représente également un recours thérapeutique en cas de grossesse où un traitement pharmacologique serait contre indiqué. L'utilisation du lithium chez des patients sous ECT doit être prudente du fait de la majoration du risque de confusion et de troubles cognitifs. Enfin, il est à noter que les anticonvulsivants diminuent

⁸⁴ Martinez-Aran A, et al. Functional remediation for bipolar disorder. Clin Pract Epidemiol Ment Health 2011;7:112-6

l'efficacité de l'ECT.⁸⁵.

✓ **rTMS :**

La stimulation magnétique transcrannienne répétée (rTMS) est une technique nécessitant le plus souvent une vingtaine de séances brèves. Le site le plus souvent ciblé est le cortex préfrontal dorso latéral (CPFDL). Les effets secondaires rapportés sont minimes (inconfort du cuir chevelu transitoire) et le risque épileptogène est très faible. La limitation de sa mise en œuvre est liée à la disponibilité du plateau technique et l'absence d'AMM en France. Les essais menés dans le trouble bipolaire sont en faveur d'une potentielle efficacité sur la symptomatologie dépressive. Dans la manie, il est suggéré une efficacité de la rTMS à hautes fréquences. (Richieri R, et Al.,2010;Allan et Al,2011). Il reste à préciser de la rTMS dans la dépression bipolaire. Le traitement par rTMS ne semblerait pas induire de virage maniaque d'après la littérature. Les modalités d'utilisation de la rTMS dans le TB et l'élaboration de protocoles consensuels restent à être précisées. Enfin le couplage à la neuronavigation pourrait permettre une optimisation du traitement.

✓ **Thérapies chronobiologiques :**

La désynchronisation des rythmes circadiens qui a été abordée précédemment peut faire l'objet de stratégies thérapeutiques spécifiques dont le principe repose sur le contrôle des stimuli externes.

L'exposition contrôlée à la lumière ou à l'obscurité ou l'aménagement du rythme veille/sommeil permettraient d'optimiser le maintien de l'euthymie. Les interventions suivantes peuvent être proposées seules ou en association:

⁸⁵ Vanessa Milhiet, Liova Yon, Frank Bellivier, Traitements non pharmacologiques des troubles bipolaires, Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique, Volume 170, Issue 9, November 2012, Pages 667-673, ISSN 0003-4487

- Interventions sur le rythme veille/sommeil avec privation de sommeil totale ou partielle en ciblant de façon préférentielle la seconde partie de nuit.(Benedetti F, et Al.,2005).
- Avance de phase du sommeil.
- Exposition à la lumière artificielle (luminothérapie) au réveil le matin en phase dépressive.
- Inversement, le maintien dans l'obscurité (« darktherapy ») en phase maniaque.

Wu et Al. démontrent une action antidépressive obtenue plus rapidement et une diminution des scores d'hypothymie avec la combinaison de ces interventions en phase aigue comme traitement adjuvant des épisodes dépressifs du TB⁸⁶.

Cette approche semble donc prometteuse et pourra être une stratégie d'optimisation des traitements du TB en réduisant le délai de réponse thérapeutique dans les épisodes thymiques aigus.

Il existe un risque limité de virage maniaque induit par la chronothérapie, ceci doit impérativement conduire à une surveillance clinique étroite et l'observance du traitement thymorégulateur.

⁸⁶ Wu JC, et al. Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2009;66:298–301.

**IV - ÉVALUATION
DIAGNOSTIQUE
PLURIDISCIPLINAIRE ET
PROGRAMME DE SOINS
PERSONNALISÉS**

IV/ ÉVALUATION DIAGNOSTIQUE PLURIDISCIPLINAIRE ET PROGRAMME DE SOINS PERSONNALISÉS :

4.1. Introduction

La revue de la littérature concernant la prise en charge du TB met en évidence la nécessité et montre les enjeux d'un diagnostic précis et précoce ainsi que l'importance d'une prise en charge thérapeutique personnalisée qui conditionne le pronostic de la pathologie en limitant ses complications et son impact sur le plan fonctionnel.

L'objectif principal de ce travail consiste à présenter un bilan diagnostique pluridisciplinaire (BDP) dédié au TB.

Nous décrivons d'abord l'organisation et les modalités de ce programme de prise en charge spécialisé que nous illustrerons à travers onze cas cliniques qui ont bénéficié de ce parcours de soin.

Les objectifs secondaires consistent à décrire la population étudiée à partir des données disponibles à l'issue du bilan diagnostique et d'identifier le positionnement du BDP dans le parcours de soin du patient atteint de TB.

4.2. Matériel et Méthode

Dix dossiers de patients adressés pour bilan diagnostique ont été traités pour réaliser ce travail. Le recrutement monocentrique s'est effectué en ouvert à partir de la file active des patients suivis par le service de psychiatrie générale du centre hospitalier Princesse Grace de la Principauté de Monaco (CHPG). Le recueil de données a été réalisé de façon prospective et rétrospective. L'ensemble des observations issues du BDP a été intégré dans la rédaction des cas cliniques. Une analyse descriptive de la population sera proposée à l'issue de la discussion des cas où seront présentés les paramètres cliniques principaux issus de l'évaluation diagnostique et leur répartition sur l'échantillon de ces dix patients

issus de la population ayant bénéficié d'un BDP au CHPG de Monaco.

Les orientations diagnostiques et les décisions thérapeutiques formulées dans les cas cliniques seront confrontées aux recommandations consensuelles et à l'actualité médicale .

4.3. Le concept de Plan Personnalisé de Santé

Ce principe de prise en charge est récent dans l'organisation des soins en France. La haute autorité de santé a élaboré un référentiel pour la mise en œuvre de ce processus de soin en février 2012.

Cette méthodologie concerne essentiellement la prise en charge de pathologies chroniques et invalidantes. Comme pour l'oncologie, le trouble bipolaire peut donc s'inscrire dans cette méthode de prise en charge car il nécessite une organisation des soins et du suivi concertée et « sur mesure ». Nous reprendrons les principaux éléments méthodologiques de cette démarche clinique.

✓ **Définition**

« Le **PPS** est un **outil opérationnel** proposé aux professionnels de santé pour organiser et planifier le parcours de soins des personnes ayant une ou plusieurs maladies chroniques. »⁸⁷

✓ **Principes**

Il s'agit de proposer au patient un outil de coordination qui sera élaboré à partir des objectifs partagés entre le médecin et le patient. Ce programme prend donc en considération les points de vue du patient et du médecin traitant dans l'élaboration du projet de soin.

⁸⁷ **HAS** : Plan personnalisé de santé (PPS), Date de validation juillet 2013, (http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1638463/fr/plan-personnalise-de-sante-pps?xtmc=&xtr=1)

✓ **Objectifs :**

Les recommandations mentionnent les conditions suivantes

- Une planification coordonnée et prospective de la prise en charge
- Une implication du patient
- Une harmonisation des pratiques et une personnalisation du parcours du patient

✓ **Élaboration :**

En pratique, le **PPS** est élaboré par le médecin, avec le patient et en lien avec les professionnels de santé qui seront impliqués dans la prise en charge.

Il comporte deux volets :

- La personnalisation de la prise en charge. Cette étape s'appuie sur la situation médicale et sociale de la personne et l'identification de points critiques dans le parcours de soin du patient. Cette étape permet également d'identifier les obstacles et les priorités à accorder aux paramètres de la prise en charge.
- La planification du suivi : elle doit être en cohérence avec les modalités évolutives de la pathologie. Cette étape permet de réajuster les objectifs de soins et doit optimiser l'échange d'informations entre les acteurs de la prise en charge.

4.4. Stratégie diagnostique :

Comme nous avons pu le souligner dans la partie précédente, l'approche du TB sur le plan diagnostique et thérapeutique s'appuie sur une évaluation exhaustive qui conditionne la pertinence de la prise en charge thérapeutique et du suivi. L'application standardisée de recommandations consensuelles ne peut être retenue que pour certaines sous-populations de patients sélectionnées. La prévalence importante de formes cliniques atypiques et l'influence des comorbidités invitent à concevoir une stratégie diagnostique multimodale et

pluridisciplinaire permettant l'élaboration d'un programme de santé personnalisé qui pourra être réévalué régulièrement⁸⁸.

Ce bilan diagnostique se positionne dans l'offre de soin au sein des établissements hospitaliers et en relation étroite avec la recherche clinique dans la mesure où il permet un recueil de données prospectif utile sur le plan épidémiologique.

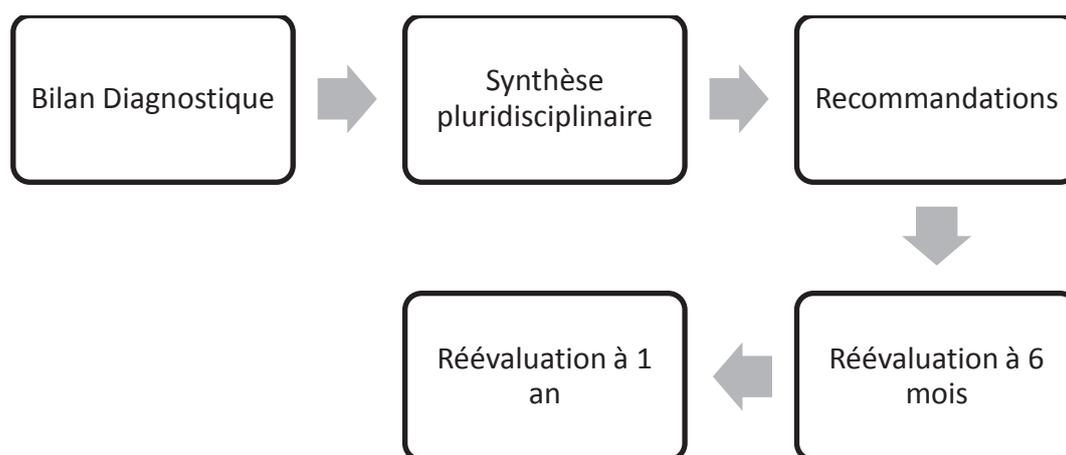
Le patient est adressé pour la réalisation de ce bilan soit :

- directement à partir du service hospitalier
- par demande écrite du médecin référent (psychiatre ou généraliste)

Le recours au bilan diagnostique pluridisciplinaire (BDP) est utile dans des situations d'incertitude diagnostique, d'échecs thérapeutiques ou de pathologies associées compliquant le tableau clinique.

À l'issue de ce bilan, un compte rendu détaillé et une proposition de prise en charge sont adressés au médecin référent. Un suivi à 6 mois et à un an est programmé dans une perspective d'évaluation longitudinale.

Figure 7



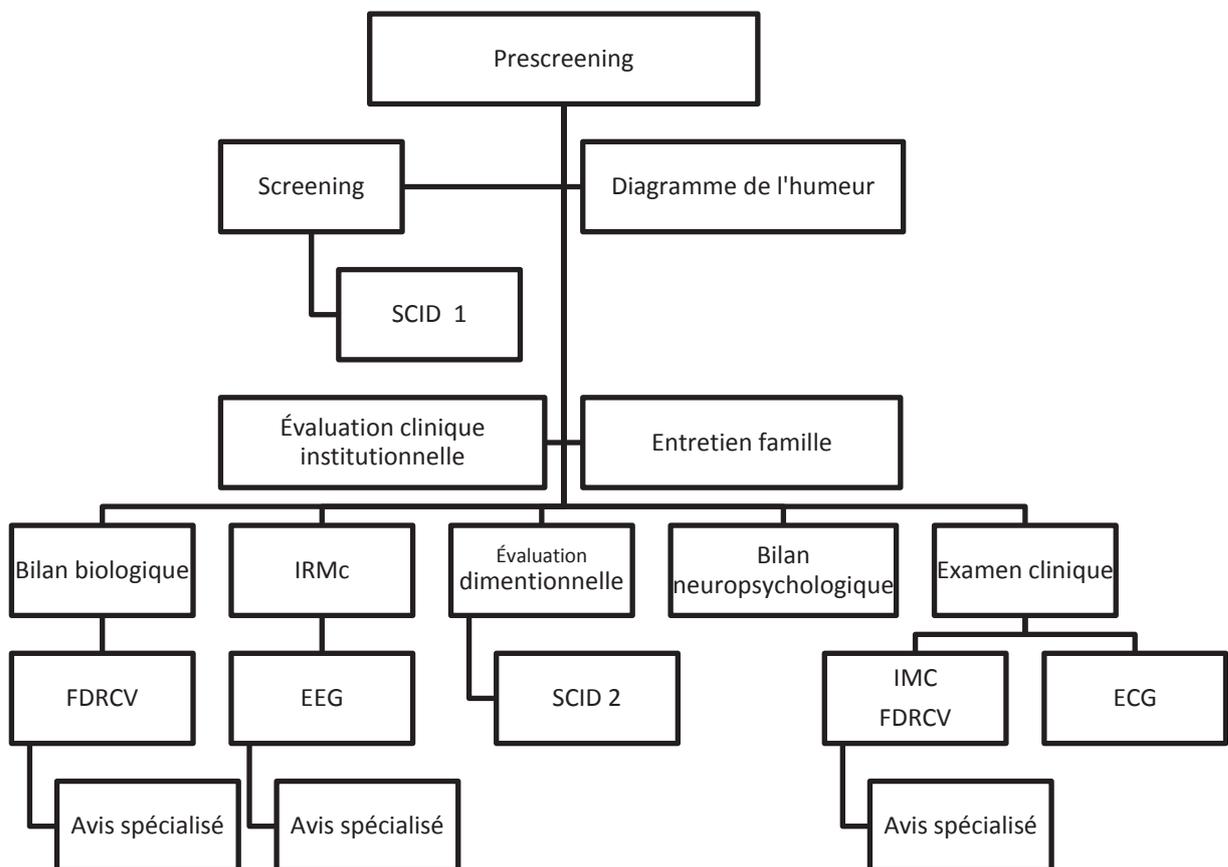
Une première consultation dite de « prescreening » consiste à confirmer le diagnostic de

⁸⁸ Henry C, Etain B, Mathieu F, Raust A, Vibert Jf, Scott J, Leboyer M.A French network of bipolar expert centres: A model to close the gap between evidence-based medicine and routine practice. J Affect Disord. 2010 Dec 6.

TB et l'indication d'un bilan diagnostique. Lors de ce rendez-vous, le médecin informe le patient sur les modalités de la prise en charge.

Une seconde étape dite de « screening » consiste à identifier les différents domaines qui nécessiteront une évaluation clinique approfondie. Pour compléter l'évaluation psychiatrique, un bilan somatique sera effectué avec réalisation d'un bilan biologique et d'une IRM cérébrale. Nous décrivons les différentes modalités du BDP qui peuvent être illustrées par le schéma suivant.

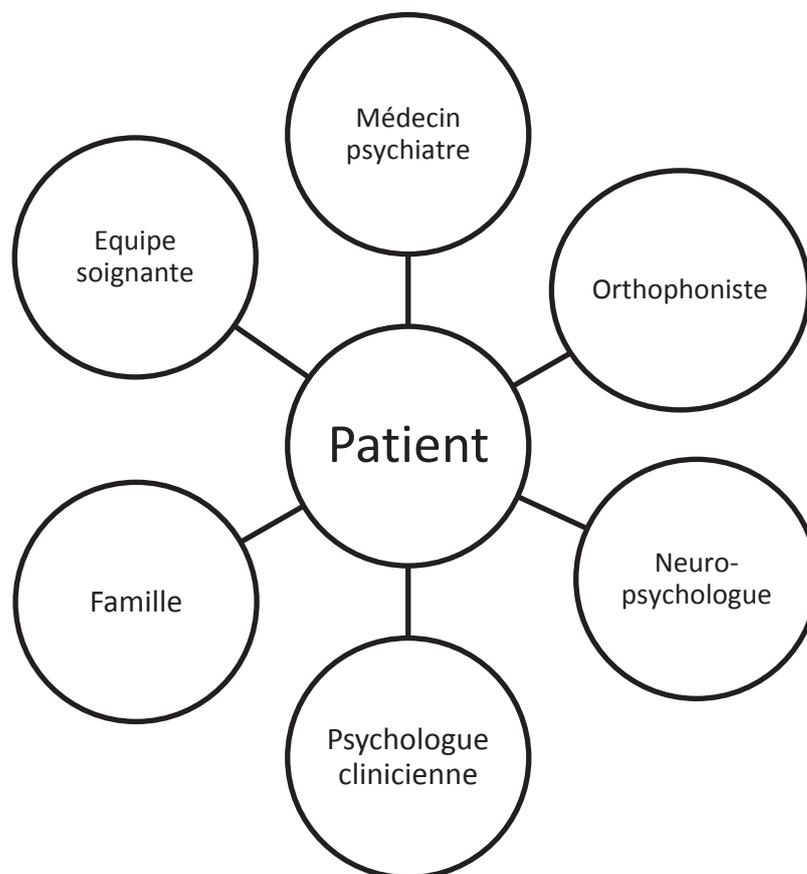
Figure 8



4.5. Logistique de l'évaluation et du suivi :

Le BDP correspond à un bilan exhaustif et systématisé réalisé en 2 jours, en hôpital de jour, en dehors de périodes de crise, par une équipe pluridisciplinaire (psychiatre, psychologue, neuropsychologue, infirmier, orthophoniste, diététicienne).

Figure 9



À l'issue des différentes évaluations, une réunion de concertation pluridisciplinaire coordonnée par le médecin psychiatre permet de procéder à une synthèse des données et à l'élaboration du PPS. Un compte rendu du BDP est remis au patient au cours d'une consultation médicale spécifique où seront communiquées les orientations diagnostiques et

les propositions de soins. Une prise de rendez-vous à six mois et à un an permet d'identifier l'évolution du tableau clinique et de repréciser le projet de soin.

4.6. Modalités d'évaluation :

4.6.1. **Évaluation clinique** :

L'évaluation clinique vise à collecter l'ensemble des données disponibles et de procéder à un entretien clinique structuré SCID 1 (Structured Clinical Interview for the DSM-IV Axis I Disorders; First, 1996) visant à caractériser le TB. Cette évaluation fait éventuellement appel à un entretien familial visant à compenser les biais de l'évaluation directe et/ou à identifier des perturbations systémiques. Dans certains cas, l'évaluation clinique institutionnelle au cours de l'hospitalisation permettra de compléter le recueil de données.

4.6.2. **Évaluation psychométrique**

L'évaluation psychométrique s'intègre au bilan diagnostic pluridisciplinaire en permettant de formaliser et de standardiser l'évaluation de la symptomatologie et des paramètres fonctionnels dans le but de confirmer, d'affiner ou de préciser l'évaluation clinique.

Cette évaluation doit prendre en compte les critères de fiabilité suivants :

- La fiabilité temporelle = fiabilité test-retest, les résultats des auto questionnaires peuvent être profondément modifiés en cas d'évolution rapide de la symptomatologie, ceci étant particulièrement sensible pour les auto-questionnaires évaluant la personnalité.
- La fidélité inter juges qui doit être appréciée pour estimer la concordance des hétéro-évaluations et optimiser sa pertinence.

On procède donc à une évaluation psychométrique globale et systématique au cours du parcours de soin. On sera particulièrement attentif à l'estimation, au fonctionnement

psychosocial et aux paramètres de vulnérabilité du patient. On prendra en compte chacune de ces évaluations dans un objectif de corrélation à la clinique et de dépistage de comorbidités ou de perturbations fonctionnelles.

✓ **L'hétéro évaluation psychométrique :**

Elle est réalisée régulièrement par les médecins du service au début des consultations de préscreening et d'évaluation clinique. Celle ci s'appuie sur les deux échelles d'utilisation courantes et consensuelles dans l'évaluation du TB.

- Échelle de Montgomery et Asberg pour la dépression (**Mongomery Asberg Dépression Rating Scale**, 1979) : 10 items, paliers de cotation situés entre 0 et 6 semi définis.
- Échelle de Young pour la manie (**Young Mania Rating Scale**, 1978) : 11 items, paliers de cotation situés entre 0 et 4.

✓ **L'auto évaluation psychométrique :**

Elle est réalisée par le patient qui sera au préalable accompagné et informé pour le recueil d'informations par le personnel soignant de l'équipe. Au cours d'une séance dédiée, le patient renseigne les échelles suivantes :

- **ALTMAN** : Échelle d'Altman *et Al.* (1997) **Altman Self-Rating of Mania** ou ASRM Échelle destinée à l'auto-évaluation de la manie. Échelle construite à partir de 5 items.
- **QIDS-SR16**: Questionnaire court sur les symptômes de la dépression par auto évaluation, (**Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report**). Échelle construite à partir de 16 items.
- **MATHYS**: **Mutidimensional Aassessment of Thymic states** (MATHyS), La MATHyS est une échelle visuelle analogique qui permet de situer les différents

types d'épisodes thymiques par rapport au fonctionnement de base du sujet et selon un continuum allant de l'inhibition à l'excitation. Elle explore différentes dimensions d'un épisode thymique en cours (émotions, motivation, psychomotricité, perceptions sensorielles, communication inter-personnelle, cognitions).

- **BIS** : L'Échelle d'Impulsivité de Barratt, version 10 (BIS-10) (Barratt, 1993 ; Patton, Stanford et Barratt, 1995 ; Traduction et validation française Baylé et coll., 2000) Échelle d'auto-évaluation comportant 34 items. Son administration prend entre 10 et 15 minutes et peut-être réalisée chez des sujets à partir de l'âge de 13 ans. Elle fournit une évaluation de l'impulsivité comprise comme un trait de personnalité comprenant trois dimensions déterminées à priori, en se basant sur les résultats des analyses factorielles, sur ceux d'expérimentations cliniques et sur les données de la littérature, ces trois sous-traits sont « l'Impulsivité motrice », « l'Impulsivité cognitive » et « la Difficulté de planification ».
- **ALS** : l'Échelle de Labilité Émotionnelle (Affective Lability Scale) développée par Harvey et collaborateurs (1989), auto-questionnaire examinant la variation entre l'état euthymique et quatre états affectifs: dépression, élation, colère et anxiété, ainsi que la variation entre élation et dépression, et finalement entre anxiété et dépression
- **AIM** : L' « Affect Intensity Measure » (AIM) de Larsen et Diener (1987), traduit en français par Jacob et Al (1999) évalue la disposition du sujet à ressentir faiblement ou fortement ses émotions (Intensité affective). Elle est composée de 40 items. Mesures des traits émotionnels
- **PSQI** : Pittsburgh Sleep Quality Index - Traduction française Index de qualité du sommeil de Pittsburgh, 7 items

- **EPWORTH** : Échelle de Somnolence d'Epworth, Johns MW (Sleep 1991; 14:540-5, «A new method for measuring day time sleepiness : The Epworth Sleepiness Scale.Sleep»). Cotation de 0 à 24
- **BDHI** : **Buss-Durkee Hostility Inventory**, (Buss & Durkee,1957), échelles d'hostilité et de colère, évaluation des tendances agressives.
- **CSM** : L'Échelle Composite de Matinalité (**Composite Scale of Morningness**, CSM) ; a été proposée par Carla Smith et Al. (1989) après analyse des propriétés psychométriques de trois questionnaires dont le Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ) de Horne & Östberg (1983).
- **CTI** : (Epstein, 2001). auto-questionnaire « **Constructive Thinking Inventory** ». Le CTI comprend 108 items. Les participants sont invités à répondre à chaque item à l'aide d'une échelle de Likert à cinq niveaux allant de 1 = *totalement faux* à 5 = *totalement vrai*. Chaque item représentant des pensées de type soit constructif, soit destructeur. Le CTI comporte une échelle générale, dénommée Pensée Constructive (PC) Globale, et six sous-échelles.
- **CTQ** : Auto-questionnaires explorant les aspects traumatiques, Le CTQ (**Childhood Trauma Questionnaire**) est un questionnaire développé par Bernstein et al. (1994) qui comprend 70 items avec une échelle de type Likert .La cotation s'effectue de 1 = *jamais vrai* à 5 = *très souvent vrai*. Il a été élaboré à partir d'une revue détaillée de la documentation sur la maltraitance et à partir aussi de l'expérience d'une entrevue structurée, le **Childhood Trauma Interview**, développée par les mêmes auteurs
- **WURS** : (**The Wender Utah Rating Scale**), évaluation du trouble déficit d'attention/hyperactivité (TDA/H) chez l'adulte, L'échelle **WURS-25** est la réduction officielle de la WURS-61 (**Wender Utah Rating Scale**) telle qu'elle est proposée par Ward et Al. (1993).

- **EQ-5D:** (Health-Related Quality of Life Questionnaire), outil d'évaluation de la qualité de vie. Cette échelle comprend 5 items.

4.6.3. **Évaluation neuropsychologique**

Elle est réalisée par une neuropsychologue de l'équipe de soins.

Le bilan neuropsychologique est standardisé, celui-ci a pour objectif d'évaluer le niveau de fonctionnement mnésique attentionnel et exécutif.

L'évaluation neuropsychologique permet d'évaluer les perturbations fonctionnelles associées au TB et d'identifier des cibles pour la remédiation cognitive.

Les outils d'hétéro-évaluation suivants sont utilisés durant une séance dédiée durant environ 1h30, ceux-ci permettent d'obtenir un score avec un niveau de performance estimée :

- ✓ **WAIS-III** : Échelle d'efficience intellectuelle de Wechsler 3ème version

Cet outil élaboré en 1997 s'adresse à une population de 16 à 89 ans. Il est composé de 14 échelles (ou subtests) réparties en deux catégories verbales et non verbales.

Cette échelle d'utilisation courante dans l'évaluation standardisée des performances cognitives permet d'estimer les paramètres suivants :

- Compréhension verbale (CV)
- Organisation perceptuelle (OP)
- Mémoire de travail (MT)
- Vitesse de traitement de l'information (VT)

À l'issue de l'évaluation on procède à un calcul de scores, pour chacun des paramètres, qui permet d'estimer un niveau de performance et de le confronter à l'évaluation clinique. On obtient des indices correspondants aux quatre items précédents : ICV, IOP, IMT, IVT.

✓ **CVLT** : « California Verbal Learning Test », Test d'apprentissage et de mémoire verbale élaboré en 2007.

Cet outil comprend des épreuves de rappel libre et indicé. Les résultats permettent le calcul d'indices qui estiment de façon quantitative et qualitative les capacités mnésiques épisodiques et la capacité de récupération de l'information encodée.

✓ **CPT II** : « Continuous Performance Task », seconde version.

Cet outil permet d'évaluer le processus d'attention soutenue et son niveau de performance correspondant.

✓ **Stroop test** :

Outil élaboré en 1999. Il évalue les capacités d'attention sélective et d'inhibition qui sont en lien avec les fonctions exécutives. Cet outil permet d'évaluer la résistance à l'interférence.

✓ **Trail-Making (A and B) Tests** :

Ces outils permettent d'évaluer les fonctions exécutives et la mémoire verbale.

La passation du test implique la mise en œuvre des processus visuo-moteur et les capacités de flexibilité mentale

4.6.4. **Évaluation dimensionnelle :**

Elle est réalisée par une psychologue clinicienne de l'équipe de soins.

Cette évaluation est précédée d'un entretien d'environ 15 minutes visant à expliquer au patient le déroulement de la séance.

Le patient remplit un auto-questionnaire durant 10 minutes dans le but de cibler l'entrevue clinique structurée SCID 2 (Structured Clinical Interview for DSM-IV axis II Personality disorders) permettant d'explorer l'axe 2 du DSM IV.

Le SCID 2 (First et Al., 1997) permet de dépister 10 troubles de la personnalité du DSM-IV, ainsi que celle de la personnalité dépressive et passive-agressive de l'Annexe B du

DSM-IV. Il se compose de 119 questions fermées (vrai ou faux) sur les caractéristiques des conduites et des interactions du patient. L'ordre des questions n'est pas celui de la nosographie DSM : on évalue du cluster C vers le cluster A afin d'optimiser la coopération du patient. On retrouve une à plusieurs questions par critère de personnalité. L'examineur peut proposer des questions optionnelles pour affiner l'évaluation. Concernant la cotation, chaque item est évalué sur une échelle de 3, avec 1 pour absent, 2 pour présent sans perturbation et 3 pour présent à un seuil pathologique. À l'issue du questionnaire, l'interviewer reprend les items perturbés et pose des questions spécifiques contenues dans le guide d'entretien. On obtient alors un score catégoriel et dimensionnel.

La durée moyenne de l'entrevue structurée est d'1 h 30.

En fin de séance un débriefing peut être proposé à la demande du patient.

4.6.5. **Évaluation biologique :**

Le patient qu'il soit pris en charge en ambulatoire ou au cours d'une hospitalisation complète bénéficie d'un prélèvement sanguin effectué par un infirmier(e) du service.

Ce bilan biologique a pour objectif de dépister des perturbations hématologiques, biochimiques ou endocriniennes pouvant influencer la décision thérapeutique (syndrome métabolique, dysthyroïdie, diabète...), de préciser l'évolution de pathologies somatiques comorbides ou une vulnérabilité physiologique. Par ailleurs, ce bilan standardisé pourra être complété par des dosages plasmatiques en fonction du traitement thymorégulateur en cours.

Le bilan biologique standard effectué au cours du bilan diagnostique pluridisciplinaire comprend :

- Hématologie : NFS

- Biochimie : ionogramme sanguin, clairance à la créatinine, protidémie, bilan hépatique complet, bilan martial, bilan lipidique complet, folates, vitamine D
- Endocrinologie : TSH, T3, T4, prolactine, beta HcG
- Pharmacologie (optionnel) : lithiémie plasmatique et intra erythrocytaire, valproatémie, tégrétolémie, lamotriginémie

4.6.6. **Évaluation somatique :**

Cette étape complète les investigations cliniques para-cliniques : biologie et ECG, prise des constantes vitales, calcul de l'index de masse corporelle, mesure du périmètre abdominal et l'examen clinique physique.

Au regard des antécédents médico-chirurgicaux personnels et familiaux, il s'agit d'intégrer et de synthétiser l'ensemble des problématiques de santé. Cette étape permet d'optimiser la stratégie des soins et la réflexion sur le rapport bénéfice risque des options thérapeutiques envisagées. Il est également considéré l'implication des stress physiologiques liés à une comorbidité physique sur le TB. Compte tenu de l'impact du TB sur le mode de vie du patient et des conséquences sur le fonctionnement global de l'organisme, la prise en compte de l'état de santé général apparaît comme un élément de prévention primaire et secondaire permettant d'optimiser la démarche de soins et de formuler des conseils ciblés tels que les règles hygiéno-diététiques.

4.6.7. **Explorations paracliniques :**

Un électrocardiogramme est réalisé systématiquement dans le cadre du bilan pré thérapeutique. Une IRM cérébrale est programmée pour évaluer le parenchyme et identifier d'éventuelles anomalies trophiques ou un processus lésionnel encéphalique.

V - CAS CLINIQUES

5.1. Cas n° 1

Mademoiselle D. - Femme de 27 ans, employée, célibataire sans enfants.

5.1.1. Anamnèse

Quatrième enfant d'une fratrie de cinq, Mademoiselle D. naît à Hyères (83) de l'union d'un couple qui se sépare en septembre 2002.

Elle a un frère aîné, âgé de 30 ans, un frère cadet, âgé de 12 ans et deux sœurs cadettes âgées de 17 et 24 ans.

On retrouve une structure familiale nucléaire jusqu'au divorce de ses parents en 2002 puis une recomposition familiale du côté maternel avec l'arrivée d'un beau père qui vit désormais en union libre avec sa mère et deux enfants de la fratrie.

Le recueil des informations concernant la filiation de Mademoiselle D est très laborieux et il apparaît un doute concernant l'identité du père biologique qui pourrait avoir été un oncle paternel. Ce doute concernant la filiation pourrait s'intégrer dans le tableau clinique et constituer un des éléments ayant pu perturber l'identité de la patiente.

Il n'apparaît pas de perturbation développementale précoce. Le recueil biographique met en évidence une enfance perturbée par une conflictualité permanente dans la cellule familiale.

Mademoiselle D est témoin de violences physiques majeures entre ses deux parents; les altercations sont quotidiennes et la patiente déclare avoir dû à plusieurs reprises séparer ses deux parents qui s'affrontaient sous ses yeux.

Un événement à haute valence émotionnelle apparaît dans le récit autobiographique : le suicide d'un voisin qu'elle a appris dans une conversation entre adultes. On retrouve plusieurs psycho-traumatismes à caractère sexuel survenus au sein de la famille proche (oncle paternel).

Malgré ces épreuves, les apprentissages scolaires s'effectuent sans difficulté particulière et

on retrouve une adaptation sociale normale. Un premier déménagement a lieu quand la patiente entre au cours préparatoire.

On retrouve la perception d'un sentiment de honte à l'école primaire et au collège en lien avec la perturbation du foyer familial.

Durant l'enfance, les parents de Mademoiselle D travaillent dans un bar. Elle participe parfois à l'ouverture et à la fermeture de l'établissement.

L'adolescence se poursuit avec une orientation en filière professionnelle et l'entrée dans un lycée hôtelier où la patiente est rapidement confrontée au monde du travail dès l'âge de 17 ans.

Durant cette période on retrouve le premier rapport sexuel ainsi qu'une découverte des addictions au tabac, à l'alcool et au cannabis. Les consommations de toxiques ne sont jamais solitaires et décrites comme occasionnelles dans une dynamique de désinhibition.

Sur le plan affectif la première union a lieu avec un homme âgé de 20 ans de plus qu'elle qui est un supérieur hiérarchique. Cette relation va constituer un élément de culpabilité important où la patiente se considère fautive d'avoir expérimenté son aptitude à séduire.

À ce propos, il est retrouvé dans son récit les phrases suivantes :

« Mon père l'a beaucoup apprécié »

« Je ne peux pas prononcer son prénom, ça me dégoûte »

« Il se servait de moi »

« Il me disait que j'étais un fantasme, je me sentais sale »

En 2003 Mademoiselle D signe un premier CDI, ce qu'elle vit comme une « obligation ».

Elle quitte le foyer familial à cette période.

Rapidement une souffrance psychique s'installe avec une grande souffrance dans les moments de solitude. Les sorties se limitent aux boîtes de nuit et les consommations d'alcool deviennent plus fréquentes sans toutefois constituer une intoxication chronique.

Mademoiselle D décide alors de rompre sa relation, avec cet homme plus âgé, qu'elle a

suiwi jusqu'alors dans une relation sans affects.

Elle poursuit son travail dans l'hôtellerie sans rupture d'activité et rencontre son compagnon actuel sur son lieu de travail. Cette union est décrite comme un moment de bonheur intense où elle parvient à faire face à l'angoisse qu'elle pouvait ressentir.

Sur le plan professionnel Mademoiselle D occupe un poste de chef de rang dans un hôtel. Elle intègre une équipe de travail dans laquelle se trouve également son compagnon et s'investit de manière excessive dans les tâches qui lui sont confiées.

Son compagnon change d'activité et quitte l'hôtel dans lequel elle travaille. A partir de ce moment, un sentiment de tension et d'insécurité apparaît. La fatigue devient importante et l'humeur se détériore, le sommeil devient difficile.

Les relations deviennent plus difficiles, aussi bien sur le plan professionnel que personnel.

La patiente décrit une charge de travail majeure:

« J'étais mise sous pression »

« J'étais à l'écart »

« J'avais peur d'être licenciée »

La patiente se sent alors harcelée sexuellement au travail par la nouvelle équipe et le nouveau supérieur hiérarchique.

Une première hospitalisation en secteur psychiatrique en urgence a lieu à l'issue de cette période; la patiente présentant un trouble de l'humeur associé à un syndrome psychotique aigu qui sera détaillé ultérieurement.

La patiente est hospitalisée à Nice en juin 2012 avec sortie contre avis médical au bout de cinq jours.

Malgré un suivi en ambulatoire l'état psychique de la patiente ne s'améliore pas. Une réhospitalisation a lieu en novembre 2012 pour une durée d'un mois.

Un tableau délirant apparaît alors au premier plan avec une conviction pathologique concernant le décès de son oncle maternel. Elle est alors persuadée que sa tante a tué son

oncle en sabotant sa moto. (Il est à noter qu'un oncle maternel semblerait avoir occupé une place très importante sur le plan affectif). Ce dernier a été effectivement victime d'un accident de la voie publique en moto.

À l'issue de la seconde hospitalisation les symptômes productifs sont résolus.

La patiente est ensuite suivie au centre médico psychologique de Menton où elle honore ses rendez- vous et accepte la prise en charge thérapeutique malgré le refus d'accepter le statut de malade psychique. La patiente est adressée, en août 2013, par son psychiatre traitant, pour une poursuite de soins en hospitalisation complète et la prise en charge d'un trouble de l'humeur avec symptomatologie anxieuse ainsi qu'un diagnostic de trouble schizo-affectif.

À l'entrée dans le service on retrouve une clinophilie diurne et une notion d'isolement social avec diminution des préoccupations envers les tiers et les activités occupationnelles.

5.1.2. Évolution clinique au cours du séjour hospitalier

Sur le plan affectif, l'humeur est effondrée et fluctuante sans ralentissement psychomoteur. Un état d'apathie associé à des symptômes anxieux paroxystiques est observé par ailleurs. Une amélioration de la symptomatologie dépressive est constatée après introduction de Venlafaxine. Il apparaît un état d'excitation avec logorrhée nécessitant l'arrêt de l'antidépresseur et la mise en place d'un traitement par Xeroquel avec stabilisation de l'humeur. À l'euthymie, un bilan diagnostique est proposé à la patiente. Le diagnostic de trouble schizo affectif est remis en question à partir de l'évaluation clinique réalisée au cours du séjour hospitalier.

5.1.3. Antécédents

5.1.3.1 Antécédents familiaux

✓ Psychiatriques :

Frère : Conduites addictives (hospitalisé en psychiatrie)

Mère : éthyliste chronique

Deux oncles paternels qui se sont suicidés par noyade.

✓ Somatiques :

Absence d'éléments allégués par la patiente

5.1.3.2. Antécédents personnels

✓ Toxiques :

Épisode d'éthylisation aiguë à l'adolescence

Tabac : tabagisme actif ≥ 20 PA (2 paquets par jour consommés au moment de l'évaluation).

✓ Psychiatriques :

Tentative d'autolyse avec IMV en juin 2012.

Hospitalisation en juin 2012 sous contrainte sur le mode SPDT pour épisode psychotique aigu.

Hospitalisation novembre 2012 pour épisode dépressif majeur.

✓ Somatiques :

Exérèse d'un kyste sébacé surinfecté en 2009

5.1.4. Évaluation :

• Évaluation clinique :

Sur le plan psycho-affectif, on retrouve une hypothyrie non spécifique durant l'adolescence sans symptômes invalidants et deux épisodes dépressifs majeurs d'intensité moyenne sans symptômes psychotiques en 2002 et 2003. Dans l'interrogatoire, on retrouve une période d'hyperthyrie avec symptomatologie hypomaniaque caractérisée en 2005 et 2006 avec une déshinhibition comportementale critiquée par la patiente.

Le diagramme de l'humeur retrouve des fluctuations thymiques sur une période annuelle avec oscillation entre les symptômes dépressifs et hypomaniaques.

Il apparaît un épisode productif inaugural en 2012 avec envahissement délirant.

La morphologie du délire est structurée en réseau avec absence d'hallucinations psychosensorielles. Le mécanisme est de type intuitif et interprétatif. On y retrouve des éléments de persécution. Un épisode panique est survenu lors de l'épisode psychotique aigu.

La participation affective est majeure avec une congruence de l'humeur dépressive et d'une idéation suicidaire.

Le contenu délirant est circonscrit et la patiente présente désormais une critique explicite et complète de l'épisode dont la résolution avait été rapide.

L'évaluation clinique ne retrouve pas d'idées de référence.

Résolution de l'épisode psychotique aigu avec réponse favorable au traitement neuroleptique.

Persistance d'une hypothyrie à l'issue de cet épisode et apparition d'une symptomatologie apathique invalidante avec symptômes anxieux.

Après arrêt du traitement antipsychotique, retour à un état de type hypomaniaque avec symptomatologie anxieuse sans symptomatologie psychotique identifiable.

L'évaluation diagnostique est réalisée sur une période d'euthymie à l'issue de la période d'hospitalisation récente.

L'évaluation clinique est en faveur d'un trouble de l'humeur bipolaire de type 1 sans comorbidité identifiable.

À signaler des comportements addictifs isolés avec prise occasionnelle d'alcool et de cannabis à l'adolescence qui sembleraient plutôt correspondre aux périodes hyperthymiques.

Absence de perturbation du comportement alimentaire primaire mais effet orexigène de la Quétiapine et prise de poids iatrogène (+5 kg) qui pourra faire l'objet d'une surveillance clinique étroite associée à une prise en charge nutritionnelle et hygiéno diététique.

Le sommeil est décrit comme perturbé avec des réveils multiples.

On retrouve un PTSD avec psycho-traumatismes multiples consécutifs aux événements vécus dans la sphère familiale décrits précédemment.

- Évaluation psychométrique

Lors de l'évaluation, Mademoiselle D. ne présente pas de dépression au QIDS-SR16 et une faible probabilité de présence d'un épisode (hypo)maniaque à l'ALTMAN. L'état d'anxiété est très faible.

À la MATHYS, on note une réactivité habituelle pour les interactions personnelles, la cognition, la motivation, la réactivité émotionnelle et pour les perceptions sensorielles. Selon la patiente, la joie a été ressentie « souvent » ces sept derniers jours, l'anxiété, l'exaltation et la panique « jamais ».

À la BIS, on observe une instabilité attentionnelle, une impulsivité motrice et de non planification légère.

À l'AIM, la patiente ressent les émotions « occasionnellement » de manière intense.

Par ailleurs, au PSQI, on ne note pas de problèmes de sommeil mais un temps d'endormissement élevé (30 mn). L'Epworth ne montre pas de somnolence diurne excessive.

À la BDHI, on trouve un degré particulièrement élevé pour l'agressivité, l'irritabilité et la culpabilité. On constate que le négativisme, la suspicion, l'hostilité indirecte et le ressentiment sont faibles.

À la CSM, Mademoiselle D. est un sujet de type intermédiaire, avec une légère tendance à être « du matin ».

À la CTI elle se présente comme un sujet rigide/languide.

À la CTQ, on note un trauma modéré pour les abus physiques, un trauma sévère pour les négligences émotionnelles et les abus émotionnels, les négligences physiques, les abus

sexuels.

Les scores à la WURS ne sont pas en faveur d'une suspicion de THADA dans l'enfance. La compliance est bonne et la tolérance globale au traitement aussi (cependant la patiente cote pénible la prise de poids).

Enfin Mademoiselle D. rapporte une qualité de vie très satisfaisante avec un score de 85/100 à l'EQ-5D n'exprimant aucun problème de fonctionnement (mobilité, autonomie, activités courantes maintenues). Elle n'exprime aucune anxiété (ou) dépression.

- Évaluation neuropsychologique

État thymique au moment de l'évaluation : MADRS = 21 ; YMRS = 8

Le bilan neuropsychologique met en évidence un fonctionnement cognitif fragile avec un niveau intellectuel prémorbide se situant dans la moyenne.

On observe sur le plan mnésique une mémoire immédiate opérante en modalité auditivo-verbale et correcte en modalité visuo-spatiale. La mémoire de travail est, quant à elle, satisfaisante dans les deux modalités. L'épreuve de mémoire épisodique permet d'observer des capacités d'apprentissage limitées, avec un fonctionnement globalement faible des processus de mémorisation : encodage, stockage et récupération. Le style d'apprentissage est sémantique, ce qui aurait dû entraîner des facilités au niveau de l'encodage des informations en mémoire à long terme. L'aide à l'indiciage est limitée.

Concernant les capacités attentionnelles et exécutives, elles fluctuent selon l'épreuve proposée. L'épreuve d'attention soutenue met en évidence une certaine impulsivité, ce qui entraîne un ralentissement visuo-perceptif. En revanche, lors de l'épreuve visuo-motrice, la patiente réussit à maintenir l'attention nécessaire. Les capacités de flexibilité mentale sont défaillantes, avec une attention divisée limitée.

Enfin, les connaissances lexicales sont correctes en formelle mais faible en catégorielles.

Les capacités de raisonnement logique non verbal sont, quant à elle, relativement correcte.

- Évaluation dimensionnelle

Le test de personnalité SCID II révèle la présence d'un trouble de la personnalité dépressive avec :

- La critique envers soi-même et l'auto-dépréciation
- La propension à ruminer et à se faire du souci
- Le pessimisme
- Une tendance à éprouver de la culpabilité et des remords.

On trouve également des traits de personnalité dépendante correspondant au besoin excessif que l'on prenne soin d'elle la conduisant à un comportement de soumission, d'attachement et de peur de la séparation. Quelques traits narcissiques sont présents tels que le besoin excessif d'être admirée, l'absorption par des fantasmes de l'amour idéal. Enfin, on trouve des traits de personnalité histrionique avec le besoin d'être au centre de l'attention d'autrui et une suggestibilité importante.

- Évaluation biologique

Résultats dans les limites de la normale

- Évaluation somatique

Poids : 62 kg ; Taille : 1,64 m

IMC 23,5

Examen physique normal.

Absence de plainte physique ou fonctionnelle.

ECG et IRMc sans particularités.

- Synthèse thérapeutique

On retrouve une mauvaise tolérance de l'olanzapine introduit initialement comme

traitement de fond en juin 2012 avec prise pondérale majeure. Une dyskinésie buccofaciale iatrogène survenue au cours de la première hospitalisation en psychiatrie est identifiée.

Une bithérapie par Aripiprazole à posologie antipsychotique et duloxétine est instaurée après l'arrêt de l'Olanzapine en novembre 2012.

5.1.5. Discussion:

La réalisation du bilan diagnostique est proposée à l'issue de 30 jours d'hospitalisation avec la stabilisation du tableau clinique et le retour à l'euthymie. Le diagnostic de trouble schizoaffectif qui était retenu avant l'hospitalisation est remis en question.

Compte tenu du caractère isolé de l'épisode psychotique retrouvé dans les antécédents et l'absence de désorganisation conceptuelle, l'existence d'un trouble du spectre schizophrénique semble peu probable. Par ailleurs, les résultats du BDP confirment la forte probabilité d'un TB1 avec la survenue probable d'un épisode mixte avec caractéristiques psychotiques lors de la période de décompensation aiguë. La survenue d'une levée d'inhibition après introduction de Fluoxétine a conduit au choix d'une monothérapie par antipsychotique atypique (Quétiapine). Ce choix est conforme à l'AMM de la spécialité indiquée dans le traitement de l'épisode dépressif majeur dans le cadre du TB. La qualité de la réponse thérapeutique a permis le maintien d'une monothérapie à posologie modérée. Le choix du lithium n'a pu être envisagé compte tenu de l'antécédent d'épisode psychotique aigu et de la volonté de limiter le nombre de traitements prescrits. On peut s'interroger sur l'influence d'un PTSD dans le tableau clinique ainsi que des éléments de personnalité de type dépendante qui apparaissent immédiatement après l'éloignement « subjectif » des tiers que la patiente a investis.

Sur le plan psychothérapeutique, le contact très favorable, les bonnes capacités d'élaboration et de représentation ainsi que le maintien de l'observance rend opportun l'option d'une psychothérapie inter-individuelle poursuivie par son psychiatre traitant.

5.1.6. Réévaluation à 6 mois:

La patiente est euthymique avec un contact favorable. L'observance thérapeutique est également constatée avec le traitement par quétiapine maintenu à 300 mg/24 h qui semble correspondre à la posologie minimale efficace. Stabilisation sur le plan pondéral avec bonne tolérance thérapeutique et absence de iatrogénie identifiable sur le plan clinico biologique. Concernant le fonctionnement global, il est constaté une reprise des activités sociales et professionnelles avec aménagement des horaires de travail. La patiente poursuit une psychothérapie de soutien avec suivi médical associé au centre médico psychologique de son lieu de résidence. La consommation d'anxiolytique reste épisodique et modérée. Le rythme nyctéméral est restauré.

5.2. Cas n° 2

Monsieur R, 38 ans, en concubinage, divorcé, sans enfant, enseignant dans le secondaire.

5.2.1. Anamnèse

Monsieur R. est né d'un couple marié. Il est le cadet de deux sœurs désormais mariées.

Le patient décrit une enfance sans événement psychotraumatique identifiable. Les acquisitions se font sans difficulté durant la période infanto juvénile.

À partir de l'école primaire, le comportement est signalé comme perturbé avec une instabilité attentionnelle et une hyperactivité qui ne feront pas l'objet d'une prise en charge. Les différentes étapes de la scolarité sont franchies avec succès.

Le patient allègue la présence d'un climat conflictuel dans le milieu familial.

Durant l'adolescence, des amitiés apparaissent envers des personnalités antisociales. Le patient rapporte une passion pour les films de combat, les armes ainsi que l'ultraviolence en général. Il déclare avoir toujours rêvé « d'être un tueur à gages ». La mobilisation de souvenirs d'enfance retrouve une cruauté envers les animaux.

Il est à noter que le patient n'a jamais été impliqué dans une procédure judiciaire ou un délit quelconque et n'a fait l'objet d'aucune poursuite.

La période adolescente est vécue avec un sentiment de tension intense et une difficulté à accéder aux émotions positives.

Le patient raconte des petits larcins accomplis avec un ami : cambriolages, effractions. Ces actes délictueux sont allégués par le patient et sont rattachés à une soif d'aventure, de sensations intenses et son goût prononcé pour les actions périlleuses et criminelles.

Malgré ces déclarations, le parcours social contraste par son exemplarité : le baccalauréat est obtenu avec succès. Le patient effectue des études de droit qui sont validées sans difficulté. Monsieur R réussit le CAPES puis prend des fonctions d'enseignant en anglais

dans le secondaire.

Sur le plan relationnel, les rencontres amoureuses se succèdent avec une dimension instable et éphémère.

La sphère des relations sociales et affectives reste limitée contrairement aux relations amoureuses qui sont parfois multiples et investies sur un mode passionnel.

Le patient se marie et vit en couple durant dix ans après ses études supérieures et durant le début de sa carrière professionnelle. Il divorce puis rencontre sa compagne actuelle mère de deux enfants.

Sur le plan professionnel, on ne retrouve pas de conflictualités avec ses collègues enseignants ni d'incidents en milieu scolaire ; les fonctions sont assumées avec un certain épanouissement.

Concernant les événements de vie à forte valence émotionnelle, on retrouve le décès d'un de ses meilleurs amis à l'adolescence pour cause de suicide par arme à feu. Dans la cellule familiale son père meurt d'une rupture d'anévrisme, le patient a alors 22 ans.

À cette période, la recrudescence de symptômes anxieux sévères et invalidants feront l'objet d'un suivi psychiatrique en libéral après la mort de son père.

Après un an de suivi, les soins sont interrompus et la mère du patient qui est médecin généraliste renouvelle les ordonnances des traitements psychotropes.

Le patient est très attaché aux activités physiques dont la musculation et les arts martiaux. Par ailleurs, il apparaît une attirance pour les sports mécaniques et la vitesse. La fascination pour la défense, le combat et les armes reste toujours au premier plan.

Sur le plan psychiatrique, le patient reprend de son propre chef, une prise en charge en libéral à partir de 2011 et devant la persistance de symptômes psychiques invalidants il est adressé à l'hôpital par son médecin psychiatre pour réévaluation clinique en juillet 2013.

5.2.2. Indication et place du BDP dans le parcours de soin :

Les symptômes ayant motivé la réalisation d'un BDP concernent une perturbation de l'attention, une irritabilité et des fléchissements de l'humeur brefs récurrents.

Le patient est adressé au service de consultation par son médecin traitant. La programmation du BDP est effectuée en hôpital de jour.

5.2.3. Antécédents :

5.2.3.1. Antécédents familiaux

✓ Psychiatriques :

Le père aurait présenté des épisodes de perte de contrôle avec violence et irritabilité. La grand-mère maternelle présentait des troubles de l'humeur avec épisodes dépressifs et la tante maternelle une schizophrénie. On retrouve enfin des troubles du comportement chez sa sœur cadette.

✓ Somatiques :

Mère : diabète de type 2

Oncle maternel : Syndrome coronarien aigu et décès précoce par infarctus du myocarde.

Père : Rupture d'anévrisme, décès précoce par hémorragie méningée intracrânienne.

5.2.3.2. Antécédents personnels

✓ Psychiatriques :

Suivi en psychiatrie libérale en 1999, absence de suivi supérieur à 1 an. Absence d'hospitalisation antérieure en milieu psychiatrique.

✓ Somatiques :

2011 - Rhinoplastie à visée esthétique

2009 - Cure de hernie inguinale

1999 – Arthroscopie de la cheville droite

1994 – Appendicectomie

1984 – Exérèse de naevus

Retard de croissance, pas de traitement par GH

Rhino sinusite chronique

Allergie au co-trimoxazole

5.2.4. Évaluation

- Évaluation clinique

État thymique au moment de l'évaluation : MADRS = 15 ; YMRS = 8

On ne retrouve pas de trouble du développement ou psychopathologique identifiable à la période infanto-juvénile. À l'adolescence, à l'âge de 15/16 ans, le patient décrit des difficultés en milieu scolaire avec un sentiment de tension interne et d'étrangeté.

En 1998, lors du décès brutal de son père, Monsieur R décrit alors un sentiment de déréalisation persistant, cet épisode le conduit à une première consultation en psychiatrie.

On retrouve un fléchissement de l'humeur réactionnelle qui s'inscrit dans le processus de deuil.

Le patient décrit également un tempérament hyperactif avec des épisodes de surmenage puis d'achats onéreux et impulsifs avec en 2012 une dépense de 80 000 € en un an.

On ne retrouve pas de passage à l'acte hétéro ou auto agressif, toutefois le patient allègue avoir bousculé son épouse sur un moment d'irritabilité au décours de l'arrêt de son traitement, son récit ne met pas en évidence de sentiment de culpabilité.

On retrouve enfin des symptômes anxieux avec un sentiment de vide et d'angoisse évoluant depuis la fin de l'adolescence.

- ✓ **Symptômes anxieux :**

Un TOC est retrouvé, celui-ci est caractérisé selon les critères du SCID1.

Les symptômes obsessionnels concernent le soin corporel et le brossage des dents qui sont ritualisés et présentent un caractère excessif en terme de fréquence et de durée.

On retrouve des rituels dans le rangement avec un positionnement des objets scrupuleux et précis.

On retrouve enfin un rituel de tact (le patient ne pouvant toucher certains objets qu'avec la main droite) et de comptage.

Ces symptômes seraient installés depuis l'âge de 18 ans et maintenus de manière permanente et constante dans les comportements du patient.

L'analyse fonctionnelle des symptômes retrouve une propriété protectrice de ces tâches ritualisées face à l'adversité.

✓ **Évaluation thymique :**

On ne retrouve pas d'épisode dépressif caractérisé après l'adolescence où étaient survenues des périodes de fléchissement de l'humeur (cf anamnèse).

Toutefois, il apparaît une instabilité thymique avec cyclothymie qui est constatée sur le diagramme de l'humeur.

L'évaluation ne met pas en évidence d'épisode maniaque caractérisé.

On note une tendance logorrhéique et tachypsychique avec une hyperactivité professionnelle et sportive.

On peut identifier un épisode hypomaniaque en 2012 avec un surmenage professionnel et des achats impulsifs à caractère pathologique. Le patient présente également une tendance à l'hyperactivité vespérale.

Des conduites à risque sont présentes avec une mise en danger notamment dans la conduite à grande vitesse en moto.

Par ailleurs, il est mis en évidence une irritabilité de fond avec la survenue régulière de crises clastiques.

Concernant la chronologie des troubles, on observe une récurrence d'environ trois mois entre les épisodes hypomaniaques.

✓ **Sommeil :**

Il est décrit comme toujours perturbé.

Le patient déclare faire du sport pour s'épuiser dans le but de trouver le sommeil.

On note une augmentation de la latence d'endormissement

✓ **Troubles dissociatifs :**

Lors de la seconde partie de l'évaluation clinique le patient rapporte des symptômes psychotiques atypiques avec un aspect onirique où le patient s'identifie à différents personnages : « voyageur du temps de l'espace », « tueur à gages », sentiment d'être « obsédé, perdu dans des préceptes bouddhistes ». On retrouve de manière épisodique et fugace des pensées imposées ainsi que des hallucinations auditives à mécanisme acoustico verbal. Celles-ci se rapportent à un discours bienveillant associé à l'image mentale d'un homme avec une représentation prophétique ; ces phrases ont une thématique morale et philosophique. Le patient exprime l'impression d'être visité par une femme la nuit.

Ces symptômes dissociatifs sont exacerbés lors des périodes de stress et on retrouve des antécédents d'hallucinations visuelles après la prise d'Alprazolam. On ne constate pas de symptomatologie schizophrénique avec les constatations suivantes :

Absence de discordance dans le contact.

Absence de désorganisation conceptuelle.

Maintien des associations logiques.

Absence d'antécédents de bouffée délirante aiguë.

Maintien de l'insight.

La chronologie de ces symptômes met en évidence des épisodes fugaces d'évolution chronique depuis l'adolescence associés à une angoisse de dépersonnalisation.

✓ **Évaluation de la personnalité :**

Le patient se décrit spontanément comme manipulateur sur le plan affectif et professionnel.

On retrouve une hypervigilance avec de la méfiance et une préoccupation permanente concernant sa sécurité vis-à-vis d'agressions potentielles dont il pourrait faire l'objet.

Collection d'armes blanches, entraînement au combat et au couteau.

Passion pour la violence. Préoccupations mystiques depuis l'adolescence.

Obsessions hétéro-agressives avec velléités potentielles de passage à l'acte, sans antécédent identifié. Toutefois on retrouve des actes de violence sur les animaux.

Obsessions du sang, du meurtre, images mentales à thématique morbide.

Le récit met en évidence des éléments de culpabilité. Ces éléments sont livrés avec un certain soulagement.

✓ **Évaluation des comorbidités addictives:**

Première ivresse à l'âge de 15 ans.

Première prise de THC à l'âge de 18 ans.

Consommation tabagique intermittente entre 15 et 19 ans.

Absence signalée de consommation de stupéfiants.

Absence d'intoxication éthylique/THC chronique identifiée.

Éthyliation épisodique massive type « Binge drinking».

Le patient décrit une bonne tolérance à l'alcool.

Notion de dopage au cours d'activité sportive par stéroïdes-anabolisants.

• Évaluation psychométrique

Lors de l'évaluation, Monsieur R. présente une dépression modérée au QIDS-SR 16 et une forte probabilité de présence d'un épisode (hypo)maniaque à l'ALTMAN. Selon la STAI-A, l'état d'anxiété est élevé, le patient se sent inquiet et nerveux.

À la MATHYS, on note une réactivité élevée pour les interactions personnelles et la cognition et une hypo réactivité pour la motivation. Selon le patient « *La joie et la tristesse ont été ressenties occasionnellement, l'irritabilité, l'anxiété, la colère et l'exaltation très souvent* ».

À la BIS, on observe une impulsivité attentionnelle, une impulsivité motrice et une non planification moyennes.

À l'ALS, on note un score élevé à l'élation et à la colère, une propension à passer de normothymique à euphorique ou colérique.

À l'AIM, le patient ressent les émotions « *habituellement* » de manière intense.

Par ailleurs, au PSQI on note des problèmes de sommeil avec un temps d'endormissement élevé, des réveils nocturnes et des ruminations.

L'Epworth ne montre pas de somnolence diurne excessive.

À la BDHI on trouve un degré particulièrement élevé pour l'agressivité et l'hostilité verbale. La culpabilité, l'hostilité indirecte, la suspicion et le ressentiment sont modérés.

À la CSM Monsieur R. présente une typologie « du soir ».

À la CTI il se présente comme un sujet rigide/languide.

Au CTQ on note un trauma modéré pour l'abus physique, l'abus sexuel, la négligence émotionnelle, la négligence physique et un trauma sévère pour l'abus émotionnel.

Les scores à la WURS sont en faveur d'une suspicion de THADA dans l'enfance.

La compliance est bonne et la tolérance globale aux traitements aussi mais le patient se plaint d'une grande fatigue, de troubles anxieux et de troubles sexuels.

Enfin Monsieur R. rapporte une qualité de vie peu satisfaisante avec un score de 40/100 à l'EQ-5D n'exprimant aucun problème de fonctionnement (mobilité, autonomie, activités courantes maintenues) mais un état de grande anxiété ou dépression.

- Évaluation neuropsychologique

Le bilan neuropsychologique met en évidence des connaissances lexicales correctes et des capacités de raisonnement logique non verbal tout à fait satisfaisantes. Le niveau intellectuel prémorbide se situe dans la moyenne supérieure.

Les mécanismes attentionnels et exécutifs sont fluctuants en fonction des épreuves. La vitesse de traitement est légèrement ralentie (indice de vitesse de traitement : 91) surtout pour les items concernant la coordination visuo-motrice. Le repérage de cibles est plus

facilement réalisé. La vitesse de traitement est correcte en attention divisée indiquant une flexibilité mentale efficace. Les capacités d'inhibition sont altérées avec la présence d'une sensibilité à l'interférence.

Au plan mnésique, la mémoire immédiate et de travail est diminuée en modalité auditivo-verbale et en modalité visuo-spatiale.

L'épreuve de mémoire épisodique verbale permet d'observer des processus d'encodage, de stockage et de récupération affaiblis. Le style d'apprentissage essentiellement sériel ne permet pas un encodage en mémoire à long terme. Les capacités de stockage en reconnaissance sont maintenues.

Le patient comprend rapidement les consignes, on note un décalage entre les capacités verbales qui sont très opérantes et les épreuves de performances qui sont moins efficaces.

Les difficultés semblent être de nature attentionnelle (difficulté pour se concentrer lors de l'encodage de la liste de mots + trouble de la mémoire immédiate) et l'organisation est faible.

- Évaluation dimensionnelle

L'évaluation SCID 2 met en évidence un trouble mixte de la personnalité psychopathique avec un trouble des conduites identifiable avant l'âge de 15 ans.

On retrouve également des traits paranoïaques très prononcés (hyper méfiant et vigilant), psycho-rigide dépendant (ne supporte pas la solitude), schizoïdes (sentiment d'étrangeté, présence surnaturelle). Mis à part son activité professionnelle et ses relations amoureuses les relations sociales sont limitées (n'a qu'un seul ami avec lequel il se sent à l'aise).

- Évaluation biologique

Acide valproïque : 63.7 mg/L

Bilan biologique dans les limites de la normale

- Évaluation somatique

Taille : 1.72 m – poids : 72 kg – BMI : 24.9

Périmètre abdominal :85 cm

TA debout : 120/76, assis : 120/79

Fréquence cardiaque couché : 63

Fréquence cardiaque debout : 64

Examen physique sans particularité.

Absence de plainte physique ou fonctionnelle

ECG et IRMc sans particularités

- Synthèse thérapeutique

Premier traitement introduit en 1999 : Sertraline ; mauvaise tolérance avec perturbation de la libido.

Introduction de valpromide en 2009, traitement poursuivi jusqu'à l'hospitalisation récente en août 2013 ; posologie 300 mg/24 h à dose infra thérapeutique initialement puis 600 mg/24 h à partir d'avril 2013.

Venlafaxine 37,5 mg en avril 2013.

Absence de suivi spécialisé, les traitements étant instaurés par un parent médecin.

Absence de dosage disponible du valproate avant l'hospitalisation.

Automédication intermittente par benzodiazépines et hydroxyzine.

Absence de traitement somatique documenté.

Traitement médicamenteux actuel :

Risperidone : 2mg/24h

Ciamémazine (Tercian™) en prise ponctuelle de 25mg en cas d'épisode anxieux aigu

Valproate :1000 mg/24h

5.2.5. Recommandations de prise en charge formulées à l'issu de l'évaluation :

Traitement par Lithium étant donné le diagnostic, l'instabilité de l'humeur, l'impulsivité et les pulsions violentes, soit en combinaison avec Depakote ou seul. Il serait souhaitable de poursuivre le traitement par antipsychotique compte tenu de la présence d'éléments dissociatifs dans le tableau clinique.

Séances de remédiation cognitive visant les troubles attentionnels identifiés.

Évaluation par un psychiatre expert dans les problèmes médico-légaux par rapport aux pulsions violentes et la possession d'armes.

5.2.6. Discussion:

Le tableau clinique met en évidence un fonctionnement de fond hypomaniaque avec des épisodes psychotiques fugaces sans symptomatologie du spectre schizophrénique identifiable. Il apparaît également un trouble de la personnalité sévère et composite avec toutefois un maintien des capacités d'inhibition compte tenu de l'absence de passage à l'acte. La symptomatologie thymique de type subsyndromique s'inscrit dans le spectre bipolaire. Le tableau clinique est en faveur d'un trouble cyclothymique selon le DSM compte tenu de la présence de phases hypomaniaques et d'une humeur subdépressive. La comorbidité psychopathologique peut expliquer la présence des symptômes dissociatifs exacerbés lors des épisodes de stress. Sur le plan thérapeutique la réponse favorable au Valproate a conduit à son maintien à une posologie efficace à visée thymorégulatrice et anti-impulsive. L'absence de réponse et la mauvaise tolérance aux antidépresseurs identifiée à l'évaluation clinique ainsi que leur potentiel pro impulsif conduit à les contre-indiquer dans l'immédiat. Une bithérapie par association avec la Risperidone à posologie faible est finalement retenue. L'introduction du traitement au cours d'un séjour hospitalier

consécutif au BDP met en évidence une bonne tolérance clinique et une efficacité totale sur les symptômes psychotiques et hypomaniaques. La coexistence d'un déficit attentionnel évoluant depuis l'enfance et d'une symptomatologie anxieuse avec TOC caractérisé est à prendre en compte dans la prise en charge. Le traitement du TDAH par méthylphénidate ne peut être retenu compte tenu d'antécédents de conduites addictives (stéroïdes et alcool) et de l'impulsivité. Dans l'immédiat les symptômes anxieux ne sont pas retrouvés comme invalidants, il conviendrait donc de proposer une psychothérapie ciblée de type TCC associée à un traitement de fond ciblé en fonction de l'évolution clinique.

5.2.7. Réévaluation à 6 mois :

L'entretien clinique met en évidence une augmentation des ruminations obsessionnelles à thématique existentielle, des compulsions afin d'éviter le malheur, de pensées magiques, une humeur dépressive et des troubles de la concentration.

Les scores sur les échelles d'hypomanie ont diminué par rapport à la première évaluation mais les scores de dépression ont augmenté. La qualité du sommeil s'est dégradée par rapport à la première évaluation mais la somnolence diurne a diminué. Le score sur l'échelle Mathys a diminué et on observe une hyporéactivité émotionnelle ainsi que des difficultés motivationnelles et perceptives. Les cognitions sociales sont également perturbées.

Sur le plan thérapeutique, la tolérance est moyenne avec une augmentation pondérale (+10kg) et une augmentation du périmètre abdominal de 85 à 113 cm. Il s'agit d'un effet secondaire mal vécu par le patient qui lutte contre cette prise de poids par une activité physique soutenue et un régime. En conclusion, le bilan à 6 mois met en évidence une amélioration par rapport aux phases d'exaltation de la maladie mais une persistance de l'hypothymie qui reste invalidante. D'autre part la symptomatologie obsessionnelle et compulsive semble désormais invalidante. Il serait donc souhaitable de programmer une

hospitalisation pour réévaluation thérapeutique. Le patient est en accord avec ce projet de soins programmé dans 15 jours. On choisit d'introduire les sels de lithium et d'interrompre le Valproate. Ce choix thérapeutique est proposé devant la persistance des symptômes dépressifs et de l'impulsivité et la surcharge pondérale iatrogène.

5.3.Cas n° 3

Monsieur D, 34ans, en couple, employé sans enfant.

Le patient vit seul, locataire de son appartement et travaille dans la fonction publique depuis 4 ans en CDD. On retrouve une période de 8 semaines d'arrêt maladie durant les 12 mois précédant l'évaluation CEBP. Il n'y a pas de mesure de protection mise en place, les parents du patient participent à la gestion de son budget.

5.3.1. Anamnèse :

Il est noté dans l'enfance un retard d'acquisition concernant à la fois la marche et le langage.

Des perturbations de l'adaptation sont également retrouvées avec apparition d'une symptomatologie anxieuse avec phobies simples. L'enfant est décrit avec une tendance au perfectionnisme. Des troubles du comportement apparaissent à l'adolescence.

Sur le plan scolaire le patient maintient les apprentissages et obtient un CAP boulangerie. Il exerce son métier de 1998 à 2007 de façon irrégulière. On retrouve un accident de la voie publique en 2004, son véhicule heurtant un poteau.

Une première hospitalisation a lieu en 2005 dans un contexte de dépression atypique.

À sa sortie, le patient ne bénéficie pas d'un suivi régulier compte tenu d'une adhésion partielle aux soins. Monsieur D s'inscrit dans un suivi psychothérapeutique de type psychodynamique jusqu'en 2006. En 2007 le patient change d'emploi compte tenu des horaires de travail, il est désormais employé dans une équipe de nettoyage.

En 2012 on note une rechute dépressive de juillet à avril 2012 avec hospitalisation suivie d'une période d'euthymie entre avril et juin 2012.

En juin 2012 on retrouve un stress au travail avec réalisation de 30 heures supplémentaires et apparition de difficultés relationnelles avec son supérieur hiérarchique. Le patient

consulte aux urgences avec un sentiment d'euphorie qui nécessite une modification thérapeutique. Par ailleurs on retrouve un fonctionnement hypomaniaque confirmé par son entourage et qui s'inscrit dans un surinvestissement professionnel et une perturbation des interactions sociales avec conflictualité dans la sphère professionnelle et familiale. En août 2012 il apparaît un effondrement dépressif associé à une détérioration du sommeil et inversion du rythme nycthémeral, des ruminations sur son passé, de l'irritabilité et un sentiment de lassitude, le patient est réhospitalisé à cette période. Celui-ci ne présente pas de trouble du jugement, il est hospitalisé à sa demande en août 2012.

Compte tenu du tableau clinique instable un bilan diagnostique pluridisciplinaire avec réévaluation clinique et thérapeutique est proposé en juin 2013.

5.3.2. Antécédents

5.6.2.1 Antécédents familiaux

✓ Psychiatriques

Grand-mère maternelle: dépression unipolaire et trouble anxieux.

Grand-père paternel : suspicion de trouble bipolaire, notion d'éthylisme chronique.

✓ Somatiques

Mère : hypertension artérielle essentielle

5.6.2.2. Antécédents personnels

✓ Psychiatriques :

Notion de trouble du comportement avec symptomatologie anxieuse dès l'enfance, phobies et tendance au perfectionnisme.

Tentative de suicide en 2004, le patient heurtant sa voiture contre un poteau volontairement.

Première hospitalisation en psychiatrie en 2005 pour épisode dépressif atypique. Suivi en ambulatoire irrégulier entre 2005 et 2006.

Plusieurs hospitalisations sur un mode libre entre 2005 et 2012 : dont deux pour épisode dépressif majeur et une pour un épisode hypomaniaque.

✓ Somatiques

Né à 37 semaines par césarienne. Pas d'antécédents néonatalogiques

Retard d'acquisition du langage et de la marche

5.3.3. Évaluation

- Évaluation clinique

État thymique au moment de l'évaluation : MADRS = 2 ; YMRS = 1

La passation du SCID-1 met en évidence un TB2 caractérisé évoluant depuis 2004.

Le diagnostic de TB a été évoqué dès 2004.

L'évaluation permet d'identifier des épisodes hypomaniaques brefs suivis par des périodes dépressives d'intensité modérée à sévère. Au début des troubles, il n'apparaissait pas d'intervalles libres et la présentation était d'allure rémittente.

Une forme à cycle rapide a été évoquée compte tenu de la survenue de quatre épisodes en 2006.

L'évaluation des addictions retrouve une dysomanie, l'alcool est consommé le plus souvent dans un contexte festif.

Il apparaît une plainte cognitive concernant l'attention et une perturbation des apprentissages pouvant générer de la frustration et de l'irritabilité.

Les symptômes anxieux apparaissent durant les périodes hypothymiques et lors des périodes de stress.

- Évaluation psychométrique

Lors de l'évaluation, Monsieur D. ne présente pas de dépression au QIDS-SR 16 et ne manifeste aucune anxiété. État très faible à la STAY. On note une faible probabilité d'un épisode (hypo)maniaque à L'ALTMAN.

À la MATHYS, on note une réactivité habituelle dans tous les domaines.

D'après l'AIM, Monsieur D. ressent les émotions «occasionnellement» de manière intense.

La BIS-10 montre une impulsivité attentionnelle et motrice légère, et pour la non-planification une impulsivité modérée. L'ALS montre dans l'ensemble une faible labilité affective mais une plus forte propension à passer de normothymique à euphorique.

Par ailleurs, les scores à la BDHI montrent un faible degré concernant l'agressivité, l'hostilité, le négativisme, le ressentiment et la suspicion. L'irritabilité et la culpabilité sont modérées.

L'évaluation montre des problèmes de sommeil (surtout de latence et d'efficacité) et une qualité subjective de sommeil «assez bonne» selon le patient. On ne retrouve pas de somnolence diurne excessive. Le sujet est du soir; il est plutôt flexible.

À la CTQ, on retrouve un trauma modéré pour les négligences émotionnelles et pas de trauma pour le reste.

Pas de suspicion d'un THADA dans l'enfance.

La tolérance aux traitements est très bonne tout comme la compliance.

À l'EQ-5D, l'autonomie, la mobilité et les activités quotidiennes sont maintenues. L'anxiété et la dépression sont absentes lors de l'évaluation. L'état de santé est jugé satisfaisant avec une note à 75/100.

- Évaluation neuropsychologique

État thymique au moment de l'évaluation : MADRS = 0 ; YMRS = 1

Le bilan neuropsychologique met en évidence des connaissances lexicales faibles et des capacités de raisonnement logique non verbal déficitaires. Le niveau intellectuel prémorbide se situe dans la moyenne.

Les capacités d'inhibition d'une réponse dominante sont perturbées avec la présence d'une sensibilité à l'interférence.

Au plan mnésique, les résultats en mémoire immédiate sont inférieurs à la moyenne en

modalité auditivo-verbale et en modalité visuo-spatiale, la mémoire de travail est pathologique pour les deux modalités.

L'épreuve de mémoire épisodique verbale permet d'observer des processus d'encodage, de stockage et de récupération inopérants. L'organisation de la liste de mots se fait uniquement par regroupement sériel, ce qui ne permet pas un encodage efficace en mémoire à long terme. Le regroupement sémantique n'est jamais utilisé au cours des différents rappels et les mécanismes d'indiciage sont inefficaces.

- Évaluation dimensionnelle

Le SCID II montre un trouble de la personnalité dépendante avec quelques traits évitants sans pour autant être pathologiques. Comportements immatures. Peut aussi se montrer impulsif et coléreux.

- Évaluation biologique

Dépakinémie 74.7 mg/L

Hypoprotéinémie à 34 g/L

Leucocytose modérée à polynucléaires neutrophiles

Euthyroidie

Perturbation du bilan lipidique avec cholestérol total à 6,1 mmol/L dont 2,28 mmol/L de triglycérides ;

- Évaluation somatique

Taille : 181 cm - Poids 84,7 - IMC = 25

ECG et IRMc sans particularités.

- Synthèse thérapeutique :

- Février à mars 2005 : Hospitalisation de 30 jours pour syndrome anxio dépressif majeur atypique, hospitalisation avec consentement : introduction d'olanzapine à 15mg/24h et sertraline 50mg/24 h

- Observance très précaire entre 2005 et 2012; mauvaise tolérance de l'Olanzapine.
- Avril 2012 : Hospitalisation durant 15 jours pour IMV, contexte de crise suicidaire. Instabilité thymique et troubles du sommeil évoluant depuis plusieurs mois avec un arrêt du traitement par le patient dont le suivi est irrégulier. Notion de prise pondérale sous Olanzapine difficile à accepter pour le patient. Modification thérapeutique à l'issue du séjour avec reprise de l'observance. Introduction de Valproate 1 500 mg/24 h en monothérapie. Réponse thérapeutique très favorable avec disparition de la symptomatologie anxieuse.
- Août 2012 : hospitalisation durant 15 jours pour épisode dépressif avec rechute dans un contexte de rupture thérapeutique
- Novembre 2012 : BDP.
- Décembre 2012 : annonce diagnostique de TB2, bithérapie avec introduction d'Aripiprazole 10 mg/24 h en combinaison avec Valproate 750 mg/24 h.
- Psychoéducation débutée dès février 2013 avec remédiation cognitive.
- Juin à juillet 2013 : 15 jours d'hospitalisation pour trouble du comportement avec agressivité et propos auto-agressifs, labilité thymique : switch Aripiprazole par Quétiapine à 400 mg/24 h toujours en bithérapie avec Valproate à 2 g/24 h. Poursuite de la psychoéducation et prise en charge en hôpital de jour.

5.3.4. Recommandations de prise en charge formulées à

l'issue de l'évaluation :

Bithérapie par Valproate à posologie optimale et Aripiprazole à posologie faible.

Psychoéducation pour le trouble bipolaire avec pour objectif principal l'observance thérapeutique.

Psychothérapie inter-individuelle visant la prise en charge des traits immatures et impulsifs.

Remédiation cognitive ciblée sur la mémoire épisodique et les stratégies de résolution de problèmes.

Un groupe de thérapie familiale est proposé aux parents de Monsieur D.

Intervention diététique compte tenu de la perturbation du profil lipidique.

5.3.5. Discussion :

Le tableau clinique met en évidence la survenue d'épisodes dépressifs majeurs d'intensité sévère avec une récurrence annuelle. Un épisode hypomaniaque caractérisé permet de poser le diagnostic de trouble bipolaire de type 2 qui sera communiqué au patient à l'âge de 32 ans.

Le niveau de fonctionnement cognitif est globalement perturbé à la fois sur les processus d'apprentissage et les fonctions exécutives ce qui rend opportun la participation aux séances de remédiation. Le fonctionnement psychosocial reste favorable avec toutefois une immaturité affective participant à l'impulsivité retrouvée dans les relations familiales et sentimentales. Sur le plan psychomoteur le patient présente une hyperactivité de fond mal maîtrisée et invalidante. Les difficultés liées à l'observance et la mauvaise tolérance de l'Olanzapine a conduit à privilégier le Valproate en monothérapie dans un premier temps. La présence de symptômes résiduels avec une tendance à l'impulsivité et à l'irritabilité conduit à associer l'Aripiprazole à posologie compte tenu de la mauvaise tolérance de l'Olanzapine sur le plan pondéral et métabolique. Sur le plan psychothérapeutique, une psychothérapie interindividuelle visant la personnalité prémorbide associée à la remédiation cognitive et à la psychoéducation pourrait permettre d'optimiser la prise en charge et prévenir les rechutes.

Le climat familial est perturbé par une conflictualité permanente, entre le patient et ses proches, qui semble participer de manière importante au stress psychosocial. Nous proposons donc un groupe de parole dédié aux familles. Par ailleurs une prise en charge de type systémique pourrait être envisagée.

5.3.6. Réévaluation à 6 mois

Le patient est euthymique lors de l'entretien clinique. Il apparaît une amélioration sensible des performances cognitives depuis la participation aux séances de remédiation proposées à l'issue du BDP. On observe une augmentation des performances au niveau de la mémoire de travail et de l'attention avec une augmentation de la résistance à l'interférence. Sur le plan socio-professionnel, le patient effectue un stage dans une agence immobilière. Un projet de reconversion dans la profession d'aide-comptable est en cours. L'observance thérapeutique est très favorable.

Compte tenu de la stabilisation des troubles, une monothérapie a été retenue avec un traitement par Valproate qui reste bien toléré. Sur le plan psychothérapeutique, le patient poursuit une psychothérapie de soutien.

5.4.Cas n° 4

Mademoiselle M., 43 ans, divorcée, sans enfant. Commerçante.

5.4.1. Anamnèse

Cadette d'une fratrie de trois, Mademoiselle M. a un frère de 49 ans et une sœur de 47 ans. Nous savons peu de choses précises sur l'histoire de la patiente, celle-ci ayant des troubles mnésiques rendant la récupération difficile. D'autre part le discours reste flou et son élaboration contraste avec une faible intelligibilité. Nous rapporterons donc au conditionnel les épisodes de vie majeurs identifiables.

Elle grandit en Italie dans une famille italienne. Ses parents divorcent rapidement avant ses trois ans. La patiente nous décrit un père dépendant à l'alcool qui aurait développé son addiction après sa séparation. De façon surprenante la souffrance psychique est rapportée très tôt, dès l'âge de 4 ans. La patiente aurait suivi une scolarité dans une institution religieuse; là elle aurait assisté à des exhibitions sexuelles d'un prêtre.

Durant l'adolescence la patiente s'oriente vers la coiffure et réussit son apprentissage.

Elle travaille ensuite dans la vente et la confection de bijoux et rencontre en 1986 son compagnon qu'elle considère, même s'ils ne sont pas mariés, comme son « époux ». À partir de cette rencontre ils travaillent ensemble dans les marchés et où ils tiennent ensemble les stands.

Son compagnon est atteint d'une sclérose en plaques en 1994.

Le couple est victime d'un accident de la route en 1996.

En 1998 il apparaît un désir de grossesse refusé par son compagnon.

La prise en charge des symptômes psychiatriques commence en 2000 peu après la séparation du couple. À l'arrivée à l'hôpital, la patiente présentait un discours infiltré d'interprétations et de fausses reconnaissances avec un trouble du cours de la pensée. Elle décrivait l'influence d'un homme rencontré par son mari et pour lequel elle manifestait une

attirance avec une certaine culpabilité à partir de mécanismes intuitifs. La patiente par ailleurs présentait un trouble de l'humeur qui avait orienté le diagnostic vers un épisode inaugural atypique. Elle présentera une rechute de son trouble en 2001 puis sera réhospitalisée en 2005, 2007, 2008 à l'issue de stress aigu. Parmi ces événements de vie déstabilisants, on retrouve la situation de santé de son ancien conjoint qui reste au cœur de ses préoccupations, un épisode psychotique aigu inaugural chez sa sœur en 2005 et le décès brutal de son père en 2008. L'aspect invalidant de la pathologie limite les activités socioprofessionnelles qui sont interrompues en 2008. Une réhospitalisation a lieu en août 2013 pour réalisation d'une réévaluation clinique et thérapeutique compte tenu de la grande instabilité des troubles.

5.4.2. Antécédents

5.3.2.1 Antécédents familiaux

Père atteint de schizophrénie d'après la patiente.

Deux épisodes psychotiques chez sa sœur.

5.3.2.2. Antécédents personnels

✓ Psychiatriques :

Novembre 2000 : épisode dépressif avec éléments psychotiques

Octobre 2001 : bilan préthérapeutique et introduction de sels de lithium.

Février 2007 : épisode dépressif majeur avec éléments de dépersonnalisation et agitation.

Janvier 2008 : épisode anxio dépressif, crise suicidaire, AEG.

Octobre 2008 : rechute dépressive, crise suicidaire, cure ECT.

Avril 2013 : Rechute dépressive.

Août 2013 : BDP

✓ Somatiques :

Hypertriglycéridémie.

Insulinorésistance.

Sensibilisation aux dérivés iodés avec antécédent d'œdème de Quincke.

5.4.3. Évaluation

- Évaluation clinique

État thymique au moment de l'évaluation : MADRS = 20 ; YMRS = 4

L'évaluation est réalisée le 15.06.2013 dans un contexte de rechute dépressive.

Celle-ci est décidée devant l'opportunité clinique : la patiente est euthymique lors de l'évaluation. Il est à signaler un biais de mémoire important dans la passation de l'évaluation ainsi que la présence d'un trouble attentionnel ayant nécessité de compléter certains items à partir des comptes rendus de consultations. L'anamnèse retrouve des symptômes dysthymiques dès l'enfance avec l'allégation d'un « mal être » par la patiente situé dès l'âge de 4 ans.

Concernant l'épisode dépressif actuel ayant motivé l'hospitalisation, celui-ci apparaît après une période de rémission fonctionnelle et un suivi ambulatoire prolongé. L'interrogatoire de la patiente ne retrouve pas d'éléments en faveur d'une crise suicidaire ni de symptomatologie psychotique, par ailleurs l'observance thérapeutique reste très favorable.

L'évaluation thymique actuelle retrouve une fluctuation importante sur le nycthémère. Le pôle dépressif reste dominant avec un ralentissement psychomoteur global : bradypsychie, bradyphémie au premier plan. L'intensité des symptômes reste modérée sans perte d'autonomie. On retrouve une probable implication d'un stress psychosocial avec dimension réactionnelle (un déménagement imprévu avec des démarches administratives en cours).

L'anamnèse retrouve la survenue d'épisodes maniaques caractérisés L'impulsivité apparaît au premier plan avec une mise en danger de la patiente et des tiers (conduite automobile à

grande vitesse) à plusieurs reprises. On retrouve de nombreux achats pathologiques et des épisodes hypomaniaques caractérisés ou on retrouve une tendance mégalomaniacale dans le fonctionnement psychoaffectif.

Sur le plan neurovégétatif, il apparaît une détérioration du sommeil avec diminution modérée du temps de sommeil (5 h vs 8 h). Il n'apparaît pas de trouble du comportement alimentaire.

L'évaluation clinique met en évidence des troubles anxieux invalidants.

On retrouve une agoraphobie et un trouble obsessionnel compulsif avec rituels de comptage. Les obsessions sont reliées au champ de l'hygiène. La stratégie contra-phobique consiste en l'application de parfum, auquel la patiente attribue des propriétés protectrices, tout en étant en mesure de critiquer cette démarche. Présence également de rituels de comptage simple sans arithmomanie. Mise en évidence d'un trouble panique sans récurrence depuis le début de l'hospitalisation. Le dernier épisode ayant eu lieu peu avant l'hospitalisation après l'annonce d'une injonction de déménagement par les services sociaux.

L'ensemble de ces symptômes sont désormais contrôlés et ne perturbent plus de façon significative les actes de la vie quotidienne et l'autonomie de la patiente.

Absence d'abus de substance identifié, absence d'implication des psychotropes dans les variations pathologiques de l'humeur.

Sur le plan des cognitions sociales, il apparaît des interprétations erronées avec un sentiment de persécution.

En conclusion, on peut retenir le diagnostic de trouble de l'humeur bipolaire de type 1 avec comorbidité anxieuse de type TAG.

- Évaluation psychométrique

Lors de l'évaluation, Mademoiselle M. ne présente pas d'épisode dépressif au QDIS-SR16

et une faible probabilité de présence d'un épisode (hypo)maniaque à l'ALTMAN. L'état d'anxiété est faible.

À la MATHYS, on note une réactivité habituelle pour les interactions personnelles et la motivation et une hyper réactivité pour les perceptions sensorielles et la cognition. Son humeur est très sensible à l'environnement et la réactivité émotionnelle est un peu plus élevée que la moyenne. Selon la patiente la joie et la tristesse ont été ressenties « *souvent* » ces sept derniers jours alors que la panique et l'exaltation « *jamais* ».

À la BIS, on observe une impulsivité attentionnelle et de non planification moyenne et une impulsivité motrice légère.

À l'ALS, on note une très faible fluctuation d'humeur pour tous les aspects ; toutefois, le score est un peu plus élevé à la bipolarité. À l'AIM, la patiente ressent les émotions « *habituellement* » de manière plus intense. Par ailleurs, au PSQI, on ne note pas de problèmes de sommeil mais un score de médication important.

L'Epworth ne montre pas de somnolence diurne excessive.

À la BDHI, on trouve un degré particulièrement élevé pour la culpabilité, le ressentiment, le négativisme. L'hostilité indirecte et l'hostilité verbale sont modérées, l'agressivité et la suspicion faibles. On constate que le score d'irritabilité est un peu élevé.

À la CSM, Mademoiselle M. est un sujet de type intermédiaire, avec une légère tendance à être du « *matin* ».

À la CTI il se présente comme un sujet flexible vigoureux.

À la CTQ, on note un trauma moyen pour les abus sexuels.

Les scores à la WURS ne sont pas en faveur d'une suspicion de THADA dans l'enfance La compliance est moyenne et la tolérance globale aux traitements bonne.

Enfin, Mademoiselle M. rapporte une qualité de vie très satisfaisante avec un score de 90/100 à l'EQ-5D n'exprimant aucun problème de fonctionnement (mobilité, autonomie, activités courantes maintenues).

- Évaluation neuropsychologique

Le bilan neuropsychologique met en évidence des connaissances lexicales et des capacités de raisonnement logique non verbal déficitaires. Le niveau intellectuel prémorbide se situe dans la moyenne inférieure.

Les mécanismes attentionnels et exécutifs sont diminués dans l'ensemble et la vitesse de traitement pour l'ensemble des épreuves est ralentie (indice de vitesse de traitement : 84) essentiellement pour les items concernant la coordination visuo-motrice et le repérage de cibles. La vitesse de traitement est satisfaisante en attention sélective et ralentie en attention divisée. Les capacités d'inhibition d'une réponse dominante sont insuffisantes avec la présence d'une sensibilité à l'interférence.

Au plan mnésique, la mémoire immédiate et de travail est faible en modalité auditivo-verbale et en modalité visuo-spatiale.

L'épreuve de mémoire épisodique verbale permet d'observer des processus d'encodage, de stockage et de récupération altérés avec quelques scores pathologiques (rappel indicé à court terme : 0/16). Les tentatives d'organisation de la liste de mots par regroupement sémantique ne permettent pas un encodage efficace en mémoire à long terme.

Cette épreuve a dû être réalisée à plusieurs reprises compte tenu de la complexité de cet exercice et le manque de motivation de la patiente.

- Évaluation dimensionnelle

Selon les critères du SCID, Madame M. présente un trouble mixte de la personnalité de type schizotypique et obsessionnelle. On note également la prédominance de traits paranoïaques pathologiques hors épisode dépressif.

À noter que lors de l'évaluation, Madame M. n'était pas normothymique (état dépressif).

- Évaluation biologique

Lithémie sérique avec 800mg de Théralithe LP : 0,73 mEq/L

Hypoprotidémie modérée à 61 g/L (64-83)

Triglycérides élevés modérément à 1,64 mmol/L sans autre anomalie du profil lipidique

Hémoglobine glyquée A1C à 5,5 %

T4 libre diminuée isolément 9,23 pmol/L (12-22)

- Évaluation somatique

L'IRM cérébrale met en évidence :

- la dilatation des espaces sous-arachnoïdiens frontaux, pré-frontaux, pariétaux,
- l'élargissement des espaces péri-vasculaires en regard,
- l'élargissement des cornes ventriculaires latérales en regard.

Il existe également un élargissement des espaces sous-arachnoïdiens péri-cérébelleux, avec prédominance gauche.

- Synthèse thérapeutique

- Novembre 2001 : introduction du Lithium associé à Fluoxétine 20 mg / 24 h et Alprazolam 0.5 mg / 24 h si besoin.
- Février 2007 : Aripiprazole 20 mg/24 h avec Diazepam 20 mg/24 h, Fluoxétine 20 mg / 24h, changement de traitement devant alopecie iatrogène au lithium.
- Janvier 2008 : Après échec du Valproate, introduction d'Olanzapine 10 mg / 24 h; réintroduction Lithium après avis dermatologique, introduction Venlafaxine 350 mg / 24 h. Après arrêt Venlafaxine et introduction Duloxétine 120 mg / 24 h, poursuite du Lithium. Tentative d'arrêt de l'Olanzapine mais réapparition rapide des symptômes anxieux. Échec d'une cure de sismothérapie à cette période.
- En août 2014 : Quétiapine 700 mg /24 h, Fluoxétine 20 mg /24 h. Introduction de Metformine après découverte d'une insulino-résistance, Théralithe poursuivi.
- En mai 2014 : Arrêt de la Quétiapine devant une mauvaise tolérance avec sédation, nausées et troubles visuels. Introduction Lamotrigine en bithérapie avec sels de lithium.

5.4.4. Recommandations de prise en charge formulées à

l'issue de l'évaluation :

Optimisation du traitement thymorégulateur avec indication d'une bithérapie compte tenu du caractère instable du tableau clinique et de la comorbidité anxieuse sévère. Le maintien du Lithium à posologie optimale associé à un antipsychotique atypique comme la Quétiapine est à privilégier.

Une surveillance étroite du profil métabolique et de la fonction rénale est envisagée compte tenu de la présence d'une insulino-résistance traitée par Metformine.

La poursuite d'une psychothérapie de soutien reste nécessaire compte tenu de la présence d'événements déstabilisants actuellement (déménagement, problématique familiale).

5.4.5. Discussion

Le tableau clinique est en faveur d'un TB1 avec une comorbidité anxieuse de type TAG.

On retrouve la séquence évolutive de type manie-dépression-intervalle libre (MDI).

Les symptômes thymiques et psychotiques sont contrôlés par le Lithium proposé initialement en monothérapie. Ce traitement est bien toléré par la patiente dont l'observance est favorable. Il persiste au moment de l'évaluation des symptômes dépressifs d'intensité modérée. On propose à la patiente une bithérapie avec association d'un APA au lithium visant à limiter l'intensité des symptômes anxieux déjà traités par IRSNa. L'imagerie cérébrale met en évidence des anomalies parenchymateuses non spécifiques qui participent probablement aux déficits cognitifs identifiés à l'évaluation neuropsychologique avec perturbation mnésique et exécutive. Le fonctionnement psychosocial et les fonctions instrumentales sont conservés.

5.4.6. Réévaluation à 6 mois :

Il n'apparaît pas de rechute thymique depuis le BDP. La tolérance de la Quétiapine est médiocre (sédation, nausées) malgré son efficacité sur les symptômes anxieux. On choisit donc d'interrompre ce traitement et de le substituer par la Lamotrigine dans la mesure où le Valproate aurait pu provoquer chez la patiente une perte de cheveux.

Les symptômes anxieux ne sont pas invalidants malgré la présence d'un TOC d'évolution chronique. Il n'y a pas d'aggravation du tabagisme. Sur le plan métabolique, le bilan biologique est normal. Le poids de la patiente reste stable.

5.5. Cas n° 5

Mademoiselle N. - 30 ans. Célibataire sans enfant.

5.5.1. Eléments de biographie :

Cadette d'une fratrie de deux, Mlle N a une grande sœur et un neveu. Les parents se séparent quand elle avait 8 ans. La patiente vit avec sa mère et son beau père ainsi que ses grands parents maternels. La patiente a poursuivi sa scolarité jusqu'en DUT de communication.

Son premier emploi occupé est celui d'agent d'accueil à l'aéroport de Nice en 2010 puis en 2011 comme réceptionniste dans le cadre de sa formation en alternance. La patiente est actuellement en arrêt de travail.

5.5.2. Histoire de la maladie

Décembre 2001 : Épisode dépressif majeur saisonnier traité par Venlafaxine.

Décembre 2003 : Premier épisode hypomaniaque sans hospitalisation dans un contexte d'augmentation posologique de la Venlafaxine.

Août 2010 : Second épisode hypomaniaque avec deux hospitalisations successives (au total 78 jours) et une période d'inactivité de 16 mois. Contexte de rupture thérapeutique et stress professionnel depuis 2007 (rythme et horaires décalés en lien avec un travail à l'aéroport).

Décembre 2011 : Troisième épisode hypomaniaque. Hospitalisation libre en psychiatrie (au total 19 jours). Contexte de rupture thérapeutique.

Janvier à Mai 2012 : Reprise de l'activité. Apparition de crises d'angoisse avec gorge nouée de février à décembre 2012. En conséquence, la patiente s'alimente très peu et perd du poids, installation d'une anémie carencielle.

Avril 2013 : Hospitalisation libre en psychiatrie en urgence dans un contexte de stress professionnel. Le tableau clinique retrouve des hallucinations psychosensorielles auditives et des idées délirantes avec thématique de persécution.

Mai 2013 : Réhospitalisation dans un contexte d'altération de l'état général avec anorexie et angoisse au premier plan.

5.5.3. Antécédents :

✓ Psychiatriques :

Symptômes anxio-dépressifs et trouble de l'adaptation dès l'âge de 10 ans avec prise en charge irrégulière en pédopsychiatrie de ville et psychothérapie.

Plusieurs hospitalisations entre 2010 et 2013 en psychiatrie sur un mode libre dans un contexte d'épisode hypomaniaque et une hospitalisation pour épisode psychotique aigu bref.

✓ Somatiques :

Dermatite atopique dont un épisode compliqué d'impétigo aux membres inférieurs.

Acné vulgaire.

5.5.4. Évaluation

• Évaluation clinique

État thymique au moment de l'évaluation : MADRS = 28 ; YMRS = 6

L'évaluation clinique met en évidence un trouble bipolaire de type 1 compte tenu de la survenue d'épisodes mixtes avec symptomatologie dysphorique.

La symptomatologie mixte est d'évolution récente avec des antécédents d'épisodes hypomaniaques récurrents depuis 2005.

L'évaluation du fonctionnement psychoaffectif met en évidence une implication du stress environnemental lors des épisodes de décompensation avec notion de surmenage professionnel et de désynchronisation des rythmes circadiens.

Symptomatologie anxieuse :

Il apparaît une comorbidité anxieuse sévère. Les critères pour un TAG sont réunis.

La symptomatologie est de type somatoforme avec des sensations de dyspnée, d'étouffement ou de blocage de la déglutition. Ces phénomènes ont présenté un caractère psychotique lors des derniers épisodes de décompensation mixte. Le sentiment de peur est associé à ces phénomènes et perturbe directement le comportement alimentaire avec phobie de déglutition. Par ailleurs on retrouve un trouble panique, une phobie des transports et une agoraphobie d'évolution chronique.

Absence de critères en faveur d'un PTSD.

Il n'apparaît pas de comorbidité addictive.

Le trouble du comportement alimentaire est associé aux symptômes phobiques. La patiente présente une restriction alimentaire aux liquides ce qui complique la stratégie thérapeutique. On ne retrouve pas de perturbation menstruelle. Absence de dysmorphophobie identifiable.

L'analyse rétrospective de la symptomatologie psychotique aiguë met en évidence un épisode isolé et bref avec résolution des symptômes en moins de 24 h. Le tableau clinique retrouve des hallucinations psychosensorielles auditives et des éléments de persécutions avec une note confusionnelle. On ne retrouve pas de désorganisation conceptuelle et l'insight est conservé lors de l'évaluation clinique. Le contact est favorable malgré une certaine méfiance plutôt en lien avec la symptomatologie anxieuse. Le contenu de la pensée ne met pas en évidence de symptômes productifs. La patiente est consciente de la nécessité d'un traitement et de la réalité de ses troubles qui peuvent être étayés de manière efficace. Il existe un fonctionnement sensitif dans la prise de contact qui contribue à une perturbation sévère des cognitions sociales.

L'anamnèse peut faire évoquer des traits dépendants marqués avec un rapport fusionnel de la patiente envers sa mère. La séparation physique avec cette dernière constitue une

épreuve et s'inscrit dans une dépendance affective globale. On retrouve enfin une tendance au collectionnisme et une difficulté à se séparer des objets.

Sur le plan somatique l'état général est conservé malgré un amaigrissement et une carence nutritionnelle d'évolution chronique et stable.

Les explorations fibroscopiques et biologiques ont éliminé une étiologie organique à ces symptômes.

- Évaluation psychométrique

Lors de l'évaluation, Mademoiselle N. présente une dépression légère au QIDS-SR16 et aucune probabilité de présence d'un épisode (hypo)maniaque à l'ALTMAN. L'état d'anxiété est élevé.

À la MATHYS, on note une réactivité globalement dans la moyenne basse pour les interactions personnelles, la cognition, la motivation, les émotions, les perceptions sensorielles. Selon la patiente, la joie et l'irritabilité, l'anxiété ont été ressenties « souvent » ces sept derniers jours, la tristesse « très souvent » et l'exaltation « jamais ».

À la BIS, on observe une impulsivité attentionnelle et motrice faible ainsi que de grosses difficultés de planification.

À l'ALS, on note une très faible fluctuation d'humeur pour tous les aspects.

À l'AIM, la patiente ressent les émotions « occasionnellement » de manière intense.

Par ailleurs, au PSQI, on note des problèmes de sommeil avec un temps d'endormissement élevé (30 mn) et des horaires de coucher tardifs. L'Epworth montre une somnolence diurne excessive.

À la BDHI, on trouve un degré élevé pour le négativisme, la suspicion et l'hostilité verbale et un degré moyen pour l'irritabilité.

À la CSM, Mademoiselle N. est un sujet du soir.

À la CT elle se présente comme un sujet rigide / languide.

À la CTQ, on note un trauma modéré pour les abus et négligences émotionnelles, et pas de trauma physiques et sexuels.

Les scores à la WURS ne sont pas en faveur d'une suspicion de THADA dans l'enfance. La compliance est bonne et la tolérance globale au traitement bonne mais la patiente côtoie « pénible » l'anxiété et la fatigue.

Enfin Mademoiselle N. rapporte une qualité de vie satisfaisante avec un score de 80/ 100 à l'EQ-5D n'exprimant aucun problème de fonctionnement (mobilité, autonomie, activités courantes maintenues). Toutefois, elle exprime une anxiété (ou) dépression légère.

- Évaluation neuropsychologique

Le bilan neuropsychologique met en évidence des connaissances lexicales tout à fait satisfaisantes et des capacités de raisonnement logique non verbal affaiblies. Le niveau intellectuel prémorbide se situe dans la moyenne.

Les mécanismes attentionnels et exécutifs sont perturbés dans l'ensemble et la vitesse de traitement pour l'ensemble des épreuves est ralentie (indice de vitesse de traitement : 70).

Les items concernant la coordination visuo-motrice ainsi que le repérage de cibles sont également significatifs en attention sélective et en attention divisée. Les capacités de flexibilité mentale sont légèrement altérées. Les capacités d'inhibition d'une réponse dominante sont correctes avec absence de sensibilité à l'interférence.

Au plan mnésique, la mémoire immédiate et de travail est dans la moyenne en modalité auditivo-verbale avec un score un peu faible en ordre inverse. En modalité visuo-spatiale, la mémoire à court terme et de travail est opérante.

L'épreuve de mémoire épisodique verbale permet d'observer des processus d'encodage, de stockage et de récupération globalement conservés. Malgré un premier rappel immédiat insuffisant, l'apprentissage de la liste de mots se fait progressivement. On note la présence

de persévérations et d'intrusions tout au long des rappels. L'organisation de la liste de mots se fait essentiellement par regroupement sériel avec quelques stratégies de regroupement sémantique. Les mécanismes d'encodage sont maintenus mais ils restent fragiles.

- Évaluation dimensionnelle

L'évaluation SCID 2 met en évidence des traits évitants et obsessionnels.

Il apparaît des traits sensitifs et une hyperesthésie relationnelle.

Nous retrouvons par ailleurs un trouble de personnalité de type « non spécifié » avec des traits pathologiques dépendants et quatre critères validés sur huit.

On retrouve des traits schizotypes avec des idées de références et des bizarreries de la pensée.

Son jugement personnel est très sévère et elle se décrit comme solitaire.

- Évaluation biologique

Anémie hypochrome microcytaire avec hémoglobine à 11,9 g/dL

Lithiémie : 0.7.

Hypoprotidémie.

TSH élevée à 8 mUI/L, T3 et T4 normales.

Carence en folates et vitamine B12.

- Évaluation somatique

Poids 50,5 kg - Taille : 1,74 m – IMC 16.7.

ECG : rythme sinusal ; bloc de branche droit incomplet, repolarisation normale.

Bilan endoscopique et gastroentérologique réalisé dans le cadre de l'altération de l'état général : absence d'arguments en faveur d'une organicité.

Élimination d'une maladie cœliaque par dosage des anticorps anti transglutaminase.

IRMc sans particularité .

- Synthèse thérapeutique

Introduction de Venlafaxine en 2001.

Virage hypomanique après augmentation posologique de Venlafaxine en 2003.

Introduction de Valproate en 2003 durant trois ans.

Rupture thérapeutique avec rechute hypomaniaque ayant conduit à la réintroduction du Valproate et de l'Olanzapine en bithérapie.

Idéation suicidaire après introduction d'IRSS.

Sels de lithium introduits en 2011.

TCC en 2012 ciblée sur la phobie des transports.

Psychothérapie de groupe ACT en 2013

5.5.5. Discussion :

L'histoire clinique et l'évaluation du BDP sont en faveur d'un TB1 dont les caractéristiques comprennent la présence d'une symptomatologie mixte et d'une comorbidité anxieuse sévère. On doit également tenir compte de la survenue d'un épisode psychotique aigu bref rapidement résolutif et isolé qui peut être associé à une bouffée délirante aiguë selon la nosographie française. Toutefois on ne retrouve aucun argument en faveur de symptômes du spectre schizophrénique : les associations logiques et l'insight apparaissent normaux et on n'observe pas de désorganisation conceptuelle. D'autre part l'évaluation dimensionnelle ne met pas en évidence de personnalité pré psychotique. L'aspect sensitif de la personnalité avec une hyperesthésie relationnelle peut expliquer les perturbations du contact. Enfin, l'intensité des symptômes anxieux perturbent de façon majeure les cognitions sociales. Nous n'avons donc pas d'arguments en faveur d'un trouble schizo-affectif.

5.5.6. Réévaluation à 6 mois

La patiente est euthymique depuis le BDP. Nous constatons une observance thérapeutique très favorable. Sur le plan psycho comportemental on retrouve une tendance à l'évitement qui persiste avec des symptômes phobiques qui concernent les transports et la prise alimentaire, toutefois la patiente maintient ses activités personnelles. Une prise en charge psychothérapeutique de type TCC reste d'actualité toujours ciblée sur les symptômes phobiques.

Les symptômes anxieux prédominent désormais dans le tableau clinique et correspondent à un trouble anxieux généralisé. Ceux-ci restent contrôlés par le traitement médicamenteux.

5.6. Cas n° 6

Mademoiselle G. 31 ans. Enseignante. Célibataire sans enfant, vit seule, locataire de son logement.

5.6.1. Biographie

Fille unique, son père travaille actuellement comme peintre en bâtiment à Monaco, sa mère dans le domaine du tourisme. Les parents se séparent quand elle est âgée de 5 ans. Elle part habiter avec sa mère et le nouveau compagnon de celle-ci. Sa mère se séparera à nouveau de ce compagnon après sept ans de vie commune. Mademoiselle G est alors adolescente. La mère et la fille vivront ensuite seules.

Melle G. est décrite par sa mère comme ayant été une enfant anxieuse, présentant une anxiété de séparation importante, puis une adolescente plutôt introvertie. Il ne semble pas y avoir eu de trouble particulier tout au long de ces premières années. La scolarité de Mademoiselle G. a été bonne. Elle a obtenu son baccalauréat avec mention, puis sa licence. Après avoir passé le concours d'entrée à l'IUFM elle a suivi une formation de professeur des écoles, métier qu'elle a exercé à partir de 2002. Elle a d'abord travaillé comme institutrice remplaçante, avant d'être affectée, à temps partiel pour raison médicale, sur un poste fixe pendant quelques années. En 2010 elle obtient sa mutation, toujours à temps partiel. Du fait de ses troubles, elle a arrêté son activité professionnelle et a été placée en position de Congé Longue Durée depuis octobre 2010. C'est dans le cadre d'un examen par le Comité Médical Départemental qu'on lui a suggéré de demander une évaluation dans le Centre Expert. Depuis le printemps 2011, et dans les suites d'une tentative de suicide survenue en avril, la famille a décidé de l'éloigner de Grenoble où elle enseignait et elle vit depuis chez une tante dans les Alpes Maritimes.

La période de travail la plus longue est d'environ 5 ans. Actuellement elle est en arrêt maladie depuis presque 48 semaines, par mesure de protection.

5.6.2. Histoire de la maladie

Le début des troubles présentés par Mademoiselle G. a été brutal, et a commencé par un épisode aigu au cours des vacances de Noël 2000. Cette année-là, elle étudiait en Angleterre et était rentrée en France pour les vacances de fin d'année. Dans un contexte de consommation de cannabis, elle a présenté un épisode délirant aigu de début brutal, en quelques heures à peine. Au cours de cet épisode, elle s'est trouvée envahie par des idées délirantes mystiques, se prenant pour Dieu, voulant « sauter par la fenêtre car immortelle ». Cet épisode délirant est alors vécu dans un état d'excitation intense. Adressée aux urgences, elle est hospitalisée au Centre Hospitalier où elle ne restera que 3 jours, sortant contre avis médical.

L'épisode délirant lui-même semble avoir été très court, les idées délirantes et l'excitation rétrocedant en moins de 24 heures. À la suite de cet épisode, Mademoiselle G. reprend ses études en Angleterre sans difficultés mais va présenter un virage dépressif pour lequel elle est prise en charge par son médecin généraliste qui la mettra sous antidépresseur. L'épisode dépressif semble avoir été également bref puisque le traitement antidépresseur n'aurait été pris à cette époque que quelques mois. Il n'y aura pas de suivi psychiatrique mis en place après ce premier épisode.

Mademoiselle G. a commencé à travailler comme institutrice remplaçante en 2002. Sa première année se déroule sans difficulté mais elle va à nouveau présenter des problèmes dépressifs lors de sa deuxième année d'activité comme institutrice. Du fait de ces difficultés dépressives, elle dit avoir été en arrêt maladie pratiquement toute l'année. Elle est alors prise en charge par un psychiatre et va bénéficier d'un traitement antidépresseur par Sertraline. Cet épisode dépressif semble avoir évolué favorablement en quelques mois et Mademoiselle G. reprend son travail dans un nouveau poste fixe. Les deux premières années de travail dans ce nouveau poste se passent bien mais elle présente un deuxième épisode délirant en mai 2007.

Ce deuxième épisode délirant intervient dans un contexte de dispute avec son compagnon. Elle quitte celui-ci, va dormir chez une amie et va présenter alors un épisode délirant aigu, de symptomatologie très similaire à celui du premier épisode de 2000 avec l'apparition brutale d'idées délirantes mystiques. Elle était « l'élue » et « voulait sauver le monde ». Il semble qu'il y ait eu à nouveau un état d'excitation important. Contrairement au premier épisode il n'y a pas de notion de consommation de toxique comme facteur favorisant. En revanche, cet épisode serait survenu environ 6 mois après l'arrêt de la prise en charge psychiatrique dont elle avait bénéficié, son médecin-psychiatre étant parti à la retraite. Mademoiselle G. avait également, pour cette même raison, arrêté son traitement antidépresseur depuis environ six mois. Elle est alors hospitalisée pendant 2 à 3 semaines où elle va bénéficier d'un traitement par Olanzapine à la posologie de 10 mg par jour, traitement poursuivi jusqu'à l'évaluation du BDP, la posologie ayant été réduite à 5 mg par jour.

Après cette hospitalisation, elle reprend le travail dans un climat d'allure dépressive, obligée de se forcer pour aller travailler. Il n'y a pas de suivi psychiatrique mis en place et elle sera en fait suivie par un médecin, compagnon de la mère à ce moment-là.

Mademoiselle G. est ensuite mutée, elle prend un poste, à trois quarts temps, en cours préparatoire. Il n'y a toujours pas de suivi psychiatrique mis en place mais elle sera prise en charge, pour quelques séances, par un hypnothérapeute. Après une séance d'hypnose, au cours des vacances de Pâques 2010, elle va présenter un troisième épisode délirant brutal, moins intense néanmoins que les deux premiers, marqué par une symptomatologie délirante analogue avec des idées mystiques (« voyait son âme sœur partout ») et un état d'excitation. Il n'y aura toutefois pas d'hospitalisation pour ce troisième épisode qui apparaît moins sévère et rapidement résolutif après intervention d'un médecin de garde qui lui fera une « injection ». Mademoiselle G. reprendra son travail par la suite, jusqu'à la fin de l'année scolaire 2009-2010.

La rentrée 2010 voit réapparaître une symptomatologie d'allure dépressive. Elle se dit alors très angoissée, ayant beaucoup de difficultés à assumer son travail et envahie par des idées de dévalorisation. Elle sera mise en arrêt maladie en octobre 2010 et n'a pas repris le travail depuis. Alors qu'elle vivait avec le même compagnon depuis une douzaine d'années, le couple va se séparer en mars 2011, son compagnon n'aurait, d'après elle, « pas supporté qu'elle s'arrête ». En avril 2011 elle fait une tentative de suicide sévère, préparée, par ingestion massive de médicaments. Elle est alors hospitalisée pendant deux ou trois semaines où le traitement par Olanzapine sera remis en place. À la suite de cette tentative de suicide, la famille décide de lui faire quitter Grenoble pour la rapprocher de son père dans le midi et elle vit depuis chez une tante dans les Alpes Maritimes. Depuis son installation elle est suivie au rythme d'une consultation par semaine en moyenne en psychiatrie de ville qui nous adresse la patiente pour réaliser un BDP.

5.6.3. Antécédents

5.6.3.1 Antécédents familiaux

✓ Psychiatriques

Oncle maternel : dépression, en invalidité, problème d'alcool.

Deuxième oncle maternel : dépression et alcool, continue à travailler.

Tante maternelle : dépression et probablement un épisode délirant aigu avec logorrhée.

✓ Somatiques

Grand-mère maternelle : Diabète

Grand-père paternel : Hypertension

5.6.3.2. Antécédents personnels

✓ Psychiatriques :

Trois épisodes psychotiques aigus brefs en 2000, 2007 et 2010 dont un épisode nécessitant

une hospitalisation en SPDT en avril 2010.

✓ Somatiques :

Née à terme, poids à la naissance = 3870 grammes, Apgar = 10.

Migraines depuis son enfance, non traitées mais bien tolérées et stables.

Souffle cardiaque mitral congénital.

Acné vulgaire non traitée, sans critères pour une iatrogénie.

Alopécie idiopatique depuis 2012, non traitée sans critères pour une iatrogénie.

Appendicectomie.

5.6.4. Évaluation

- Évaluation clinique

État thymique au moment de l'évaluation : MADRS = 14 ; YMRS = 4

Au moment de l'évaluation à partir du SCID-1, Mademoiselle G. décrit une absence d'intérêt pour ses activités habituelles, une hypersomnie avec un rythme du sommeil décalé, une difficulté à prendre des décisions mais ne remplit pas les critères pour un épisode dépressif majeur actuel. Mademoiselle G. décrit de nombreux épisodes dépressifs dans le passé, débutant à l'âge de 18 ans. Le pire épisode s'est produit en avril 2011 et aurait duré 5 mois avec une hospitalisation de 3 semaines. Elle note un ralentissement, une prise de poids importante de 5 ou 6 kg (patiente sous Olanzapine pendant cette période) suite à une augmentation d'appétit. Mademoiselle G. se souvient de difficultés à lire, à suivre des conversations et de la présence d'idées suicidaires avec une tentative de suicide par IMV. Les symptômes auraient commencé en 2010. Au total cet épisode aurait duré un an et lui aurait occasionné des difficultés au travail et dans son couple.

Au moment de l'évaluation Mademoiselle G. ne présente ni un épisode maniaque, ni un épisode hypomaniaque. Elle décrit des épisodes survenants dans le passé où elle présentait des idées délirantes à thématique mystique et mégalomaniaque associées à une exaltation

de l'humeur. La patiente décrit au moins deux épisodes de courte durée (deux jours et 10 heures). Un épisode aurait nécessité une hospitalisation de deux semaines à la demande d'un tiers. Cet épisode se serait produit en 2008 ou 2009. Au cours de cet épisode, la patiente décrit une augmentation d'estime de soi, une réduction du besoin de sommeil, une tachypsychie, une distractibilité et une plus grande communicabilité. La patiente se souvient d'avoir la croyance qu'elle était Dieu et qu'elle allait sauver le monde. Mademoiselle G. présentait la croyance d'être invulnérable au point de vouloir sauter par la fenêtre afin de le prouver. Elle pouvait se montrer également agressive et irritable. D'après la patiente cet épisode a été suivi par un état dépressif. Le premier épisode délirant est survenu après avoir fumé du cannabis. Les épisodes suivants sont survenus sans notion de prises de toxiques, y compris l'épisode qui a duré deux semaines environ en 2008. Mademoiselle G. avait arrêté son antidépresseur au moins 6 mois avant le début de cet épisode. Au cours des épisodes elle décrit aussi la présence d'hallucinations psychosensorielles, un discours incohérent où elle sautait du coq à l'âne.

Les critères pour un épisode maniaque sont remplis. Le premier est survenu à l'âge de 18 ans. Un épisode uniquement remplit les critères pour la durée, les autres épisodes étant trop courts dans la durée. La patiente décrit un caractère saisonnier où les épisodes dépressifs sont d'intensité modérée l'été et sévère en hiver.

L'évaluation SCID-1 est en faveur d'un diagnostic de trouble bipolaire de type 1 dont le pôle dépressif est dominant. Il existe au moment de l'évaluation des symptômes dépressifs résiduels et un abus d'alcool qui évolue depuis environ 2 ans. Les symptômes dépressifs semblent plus particulièrement invalidants et présentent un caractère disruptif dans la vie sentimentale et professionnelle de Mademoiselle G.

Mademoiselle G. ne présente pas de trouble du contact, exposant avec une bonne précision ses troubles malgré quelques difficultés dans l'établissement d'une chronologie lisible des événements. Elle décrit une fluctuation de son état avec une amélioration au cours de l'été.

En revanche, elle décrit un état dépressif au moment de l'hiver. Elle se dit aboulique n'ayant que peu d'initiatives et envie de peu de choses. Elle rapporte la persistance d'idées suicidaires mais sans intention précise évoquant « ne pas avoir le courage de faire ce qu'il faut ». On retrouve une tendance à l'aboulie. Mais la patiente reste sensible à la stimulation. Il n'a pas été retrouvé à l'entretien de consommation de toxique particulière. Notamment, il ne semble pas y avoir de consommation chronique ou d'abus de cannabis ou d'alcool. Il n'a pas non plus été retrouvé de pathologie anxieuse caractérisée comorbide toutefois elle décrit une symptomatologie anxieuse chronique non spécifique. L'angoisse est à son paroxysme au réveil et ne s'atténue que progressivement au fil de la journée et est peu sensible au contexte.

Au plan de sa personnalité, Mademoiselle G. se décrit comme étant d'un tempérament plutôt anxieux mais il n'a pas été retrouvé d'élément en faveur d'une pathologie caractérisée de la personnalité.

- Évaluation psychométrique

Lors de l'évaluation Mademoiselle G. présente une dépression légère au QIDS-SR16 et une faible probabilité de présence d'un épisode (hypo)maniaque à l'ALTMAN. L'anxiété-état est très faible.

À la MATHYS, on note un état « habituel » pour les interactions personnelles et la cognition. Une réactivité légèrement plus élevée « que d'habitude » pour les émotions et les perceptions sensorielles mais une hypo réactivité pour la motivation.

À la BIS, on note une faible propension à changer d'humeur dans l'ensemble ; cependant on trouve une plus forte propension à fluctuer pour l'anxiété-dépression.

À l'AIM, la patiente ressent les émotions « *occasionnellement* » de manière intense.

La BDHI montre l'absence d'agressivité et un faible degré d'hostilité, d'irritabilité, de négativisme, de ressentiment et de suspicion. La culpabilité reste modérée.

Par ailleurs, on note des problèmes de sommeil (coucher tardif, un long temps de latence avant l'endormissement, des troubles du sommeil avec cauchemars). On note également une somnolence diurne excessive.

À la CSM, Mademoiselle G. est un sujet du soir. Elle est rigide et plutôt languide.

À la CTQ, on note un léger trauma pour les abus émotionnels et un trauma modéré pour les négligences émotionnelles

Les scores à la WURS ne montrent pas de signes de THADA dans l'enfance.

Par ailleurs, on note une bonne compliance mais une tolérance moyenne au traitement (oublis, négligences des horaires, interruptions du traitement).

Enfin Mademoiselle G. rapporte une qualité de vie moyenne avec un score de 50/100 à l'EQ-5D. Elle n'exprime aucun problème concernant la mobilité et l'autonomie mais certaines difficultés pour accomplir ses activités courantes. Elle relate également un niveau modéré d'anxiété/dépression.

- Évaluation neuropsychologique

État thymique au moment de l'évaluation : MADRS = 4 ; YMRS = 2

Le bilan neuropsychologique met en évidence des connaissances lexicales et des capacités de raisonnement logique non verbal satisfaisantes. Le niveau intellectuel prémorbide se situe dans la moyenne supérieure. Les mécanismes attentionnels et exécutifs sont préservés et la vitesse de traitement pour l'ensemble des épreuves est correcte. Les items concernant la coordination visuo-motrice et le repérage des cibles sont bien réalisés. Les capacités d'inhibition d'une réponse dominante sont altérées avec la présence d'une sensibilité à l'interférence.

Au plan mnésique, la mémoire immédiate et de travail est opérante en modalité auditivo-verbale. En modalité visuo-spatiale, la mémoire à court terme est affaiblie en ordre inverse. L'épreuve de mémoire épisodique verbale permet d'observer des processus d'encodage, de

stockage et de récupération conservés avec toutefois quelques fluctuations en rappel libre et indicé.

L'organisation de la liste de mots se fait à la fois par regroupement sémantique et regroupement sériel. Cette alternance équilibrée de stratégies permet un encodage correct en mémoire à long terme.

- Évaluation dimensionnelle

L'évaluation SCID 2 montre la prédominance de traits évitants, dépressifs et dépendants (à la limite du trouble de la personnalité dépendante avec 4 critères remplis). Mademoiselle G. décrit d'ailleurs une forte dépendance à la mère et un sentiment de vide intérieur. Elle se dit timide, discrète avec peu de confiance en elle et une image négative d'elle-même (tendance à la dévalorisation).

Au total, Mademoiselle G. présente une personnalité dépressive, anxieuse et dépendante.

- Évaluation biologique

T3 élevé à l'entrée, hypercalcémie mais calcium corrigé normal.

Parathormone 6.63 (1.60 à 6.90)

TSH : 1.95

- Évaluation somatique

Poids : 63 kg – Taille 1,70 m - IMC : 21.8

On note quelques discrètes dyskinésies, notamment au niveau des lèvres, probablement en lien avec le traitement neuroleptique introduit en 2007. Mademoiselle G. ne signale pas de prise de poids majeure sous traitement.

L'IRM cérébrale est normale.

Des problèmes dermatologiques doivent être pris en compte au cours de la prescription des thymorégulateurs ainsi qu'une surveillance étroite des effets secondaires.

- Synthèse thérapeutique

Traitement par Sertraline en 2002 durant 3 mois dans un contexte d'épisode dépressif majeur.

Introduction d'Olanzapine 10 mg/24 h en 2007, notion de plusieurs ruptures thérapeutiques.

Reprise du traitement par Olanzapine en 2010.

Le traitement habituel avant l'évaluation est une monothérapie par Olanzapine à 5 mg/24 h dont la posologie a été réduite de moitié devant une mauvaise tolérance neurologique (dyskinésies bucco faciale et sédation).

L'introduction de la Quétiapine en relais de l'Olanzapine à une posologie de 500 mg/24 h a permis une amélioration clinique avec retour à l'euthymie. On retrouve une bonne tolérance clinique et biologique.

Sur le plan psychothérapeutique, absence de prise en charge structurée identifiée dans le parcours de soin.

5.6.5. Recommandations de prise en charge formulées à l'issue de l'évaluation

Le tableau clinique en faveur d'un TB1 conduit à proposer un traitement thymorégulateur au long cours compte tenu d'antécédents d'épisodes psychotiques aigus brefs. Nous proposons à la patiente un traitement par Quétiapine dont l'efficacité est démontrée dans la dépression bipolaire. Si celui-ci est mal toléré, nous proposons une bithérapie par sels de lithium et Lamotrigine en surveillant les effets secondaires dermatologiques aux deux médicaments.

Nous proposons à la patiente de participer aux séances de psychoéducation sur les troubles bipolaires en automne.

Contrôle ou arrêt de la consommation d'alcool compte tenu de son impact négatif sur

l'humeur et des antécédents familiaux de problèmes éthyliques.

5.6.6. Discussion

Au total, Mademoiselle G. a présenté trois épisodes délirants aigus en 2000, 2007 et 2010. Deux de ces épisodes apparaissent extrêmement brefs, environ 24 heures et sont caractérisés par une symptomatologie associant exaltation thymique, excitation psychomotrice et idées délirantes mystiques. Entre les épisodes psychotiques aigus brefs, on note des épisodes dépressifs d'intensité modérée à sévère mais leur chronologie est difficile à préciser avec exactitude. Toutefois, il semble qu'il y ait une relation entre les épisodes aigus et la survenue d'un virage dépressif consécutif. Cette relation est très probable pour le premier épisode qui a nécessité la mise en place d'un traitement antidépresseur au décours même de l'épisode délirant, et vraisemblable pour le second avec une reprise de travail difficile du fait des symptômes dépressifs. Il en est de même pour le troisième avec incapacité de reprendre le cours de ses activités à partir de la rentrée suivante. Les épisodes psychotiques aigus, même très brefs, semblent avoir des caractéristiques assez évocatrices d'une manie délirante, hormis la durée très insuffisante pour retenir complètement un diagnostic d'épisode maniaque, à l'exception de l'épisode de 2007 d'une durée de 15 jours. Par ailleurs, il existe une fluctuation thymique pouvant permettre de repérer des cycles inaugurés par des symptômes d'allure maniaque et suivis par des périodes dépressives plus longues. Cette cyclicité n'est pas très précise sur le plan chronologique mais il apparaît un caractère saisonnier avec amélioration estivale. Il n'y a pas de stigmatisme évident d'un trouble de la personnalité mais il n'est pas exclu que la personnalité soit organisée sur un mode borderline qui pourrait rendre compte également de la dépressivité et des effractions délirantes constatées.

Sur le plan thérapeutique, nous avons retenu le choix d'une monothérapie compte tenu des difficultés d'observance. Le choix s'est porté sur le maintien d'un antipsychotique

atypique. La Quétiapine semblerait mieux tolérée pour cette patiente. Nous privilégions la psychoéducation pour améliorer l'observance et la prévention des rechutes.

5.6.7. Réévaluation à 6 mois

La patiente est euthymique lors de l'évaluation clinique. Sur le plan thérapeutique le traitement par Quétiapine est bien toléré sur le plan clinico-biologique et l'observance est favorable, la patiente manifeste sa volonté de poursuivre le suivi.

Sur le plan professionnel la patiente a repris son activité d'enseignante à mi temps, il n'apparaît pas de difficultés particulières à son poste de travail. La Quétiapine est bien tolérée.

Le récit narratif est centé sur le décès récent de sa grand-mère. Cet événement nous conduit à lui proposer un suivi régulier en consultation car cet événement est vécu comme particulièrement déstabilisant par la patiente qui partageait des liens très étroits avec sa grand-mère. Concernant les conduites addictives, la patiente ne consomme plus d'alcool.

5.7.Cas n° 7

Madame B. – 37 ans – Divorcée, Assistante maternelle.

5.7.1. Anamnèse

Mère d'une fille de 12 ans,

La petite enfance se déroule sans anomalie du développement.

Cadette d'une fratrie de trois, elle a un frère et une sœur aînée.

Elle grandit entourée de deux parents mariés dans un climat familial insécurisant. Sa mère est décrite comme une femme à l'humeur très instable, volubile. Celle-ci ayant une appétence pour l'alcool manifeste, des moments de colère au décours de l'ivresse qui sont racontés avec un certain détachement qui témoigne d'une violence psychique ordinaire.

Son père est voiturier dans un hôtel de Monaco, il est décrit comme un homme aimable et conciliant, celui ci serait « docile » et difficilement en mesure de s'affirmer dans la mesure où selon les mots de la patiente :

« c'est une bonne pâte »

« il est toujours d'accord avec tout le monde »

La patiente rapporte avoir vécu des événements « paranormaux » sans toutefois pouvoir en préciser la nature ce qui témoigne de productions imaginaires importantes durant l'enfance.

Son frère aîné présente des troubles du développement avec un retard dans les acquisitions identifié à l'âge de 6 ans, cette situation aurait participé à perturber un peu plus le climat familial déjà très instable. Sa mère aurait eu régulièrement des propos suicidaires.

Elle poursuit sa scolarité jusqu'à ses 16 ans.

La période de l'adolescence se déroule avec une perturbation de l'humeur. Celle-ci rapporte une difficulté majeure à gérer son comportement et ses émotions dès l'âge de 17 ans.

On ne retrouve pas d'autoagressivité hormis une menace d'intoxication volontaire aux médicaments dans un contexte réactionnel de conflit avec sa mère.

Les relations sociales sont toutefois efficaces et représentent une source d'épanouissement.

Il est à noter un goût prononcé pour l'ésotérisme sans récurrence des épisodes dissociatifs rapportés durant l'enfance.

La patiente vit toujours à proximité du domicile familial, très attachée à ses parents, les séparations sont rares.

Elle rencontre son conjoint à l'âge de 20 ans, elle épouse celui-ci un an plus tard. Son époux est alors comptable. Ils aménagent un premier logement. Sa fille naît en 1988, cette naissance est source d'un épanouissement très important. Il n'apparaît pas de complications immédiates après la naissance de sa fille, d'ailleurs elle s'oriente rapidement vers les métiers de la petite enfance pour devenir plus tard nourrice agréée.

Les difficultés conjugales apparaissent rapidement, la patiente les attribue spontanément à ses troubles psychiques :

« J'étais infernale avec lui »

« Je ne me soignais pas »

« Je voulais rester seule »

Une hospitalisation fugace est identifiée en 1992, la patiente étant prise en charge dans un contexte anxieux aigu.

L'humeur de la patiente est alors particulièrement instable, avec une répétition de déménagements sans motifs particuliers en lien avec un « besoins de changement » incoercible. On note 7 déménagements successifs sur une période de six ans.

Elle maintient toutefois son activité d'assistante maternelle avec des périodes d'invalidité de plus en plus longues et une détérioration toujours plus importante de l'équilibre familial déjà précaire.

La patiente se réfugie dans un comportement alimentaire compulsif et constant, la nourriture devenant un refuge lors des moments anxieux. Le comportement est globalement perturbé durant cette période avec des achats pathologiques et une

hyperactivité globale dont des activités ménagères frénétiques, un déplacement quotidien des meubles...

Le couple divorce en 2009, cette séparation conduit à une hospitalisation en psychiatrie dans un contexte de recrudescence anxieuse et d'idéation suicidaire.

La prise en charge psychiatrique permet une restauration de l'autonomie et la poursuite de ses activités professionnelles et familiales. La patiente est suivie de manière régulière en ambulatoire.

Des épisodes de fléchissement de l'humeur apparaissent de façon épisodique notamment lors d'interruptions du traitement attribués à des oublis de prise.

La patiente est devenue très préoccupée par son poids et décide de subir une intervention de chirurgie baryatrique, celle ci se déroule en juillet 2011 sans complications, la patiente perd 23 kg en 15 mois, elle rencontre un nouveau compagnon en janvier 2012 et raconte une amélioration globale de l'estime de soi. Le traitement est arrêté brutalement en février 2012 par la patiente qui maintient ses rendez-vous avec son psychiatre. Elle se sépare de son compagnon en février 2012.

Durant cette période la patiente travaille alors comme agent de service hospitalier tantôt le matin, tantôt le soir. Sur le plan familial, sa fille vit une relation fusionnelle avec sa mère qui dort toute les nuits à ses cotés.

Madame B. reste en bon termes avec son ex mari avec lequel elle partage la garde de sa fille et consacre le reste de son temps avec sa sœur et ses parents. Elle abandonne finalement son poste d'agent hospitalier qui perturbe la garde de sa fille et reprend son activité d'assistante maternelle en mars 2012. Elle continue à perdre du poids, la perte étant estimée à 29 kg.

En avril 2012, un sentiment d'instabilité affectif sans manifestations comportementales conduit à réintroduire un traitement psychotrope. Le diagnostic clinique est toujours discuté à cette période.

La patiente est hospitalisée à sa demande en mai 2013 après passage aux urgences dans un contexte de fléchissement et d'instabilité de l'humeur. Elle est prise en charge dans l'unité pour évaluation clinique et thérapeutique du trouble de l'humeur.

5.7.2. Antécédents

5.7.2.1. Antécédents familiaux

✓ Psychiatriques

Frère : retard mental diagnostiqué à l'âge de 6 ans qui serait pris en charge en institution

Mère : trouble bipolaire sans précisions, alcoolisme occasionnel, sans suivi ni traitement.

Tante maternelle : trouble bipolaire sans précisions, suivi psychiatrique.

Oncle maternel : suicide à l'âge de 30 ans

5.7.2.2. Antécédents personnels

✓ Psychiatriques

Trouble bipolaire de l'humeur

Plusieurs tentatives de suicide (la première à 17 ans)

Hospitalisée une fois en 1992 sans suivi psychiatrique pour un épisode dépressif majeur.

Dernière hospitalisation en 2009 pour syndrome anxio dépressif.

✓ Somatiques

GIP1

Hyperandrogénie traitée par Androcur™

Gastrites et ulcère gastro-duodéal

Nodules thyroïdiens

Hernie hiatale

Cholécystotomie en 2004

Chirurgie bariatrique « by pass » en 2011 sur obésité morbide

5.7.3. Évaluation

- Évaluation clinique

État thymique au moment de l'évaluation : MADRS = 0 ; YMRS = 3

Le BDP est réalisée en juillet 2013, l'interrogatoire met en évidence une souffrance psychique évoluant depuis l'âge de 17 ans. C'est lors de l'hospitalisation inaugurale en 2009, que le diagnostic de bipolarité avait été évoqué. La prise en charge devient effective à l'âge de 33 ans, le début des troubles semble remonter à l'âge de 27 ans.

La présentation clinique met en évidence au moins quatre épisodes dépressifs majeurs caractérisés d'une durée de quatre mois et des intervalles libres de un mois avec une hyperactivité de fond et une exaltation thymique.

L'anamnèse ne retrouve pas d'abus de substances, ni d'intoxication éthylo-tabagique.

On ne retrouve pas non plus de perturbations de l'humeur en post-partum.

Concernant les périodes hyperthymiques :

L'hyperactivité psychomotrice est au premier plan et se manifeste notamment par des déménagements multiples et par une activité ménagère frénétique, (déplacement de meubles, rangement). On retrouve une exaltation de l'humeur, avec un contact considéré par les proches et par la patiente comme exubérant ainsi qu'une logorrhée accompagnant la tachypsychie. Enfin, il est retrouvé des périodes d'achats pathologiques présentant un caractère compulsif.

Sur le plan comportemental, on retrouve une tendance au collectionnisme et une difficulté à se séparer des objets.

Il est à noter que la patiente n'est pas toujours en mesure de rapporter les symptômes, mais l'entourage proche a pu confirmer ces éléments.

Concernant les périodes hypothyriques :

Leur durée moyenne est estimée à 4 mois; ceux ci succèdent rapidement aux périodes

hypomaniaques avec un intervalle libre bref inférieur à un mois.

On retrouve un ralentissement psychomoteur global avec une humeur dépressive sans idéations suicidaires (l'absence de tentatives d'autolyse a été retrouvée dans l'anamnèse ni de geste auto-agressif, hormis une tentative d'IMV à l'âge de 17 ans).

Le comportement alimentaire est perturbé durant ces périodes avec une hyperphagie: la prise alimentaire est continue, on ne retrouve pas de sentiment de culpabilité ni de tentative de vomissement.

Concernant le sommeil : Celui ci est détérioré avec réveils multiples nécessitant un traitement hypnotique au long cours.

- Évaluation Psychométrique

Évaluation non réalisée.

- Évaluation neuropsychologique

État thymique au moment de l'évaluation : MADRS = 0. YMRS = 3

Le bilan neuropsychologique met en évidence des connaissances lexicales et des capacités de raisonnement logique non verbal faibles. Le niveau intellectuel prémorbide se situe dans la moyenne

Les mécanismes attentionnels et exécutifs sont altérés dans l'ensemble et la vitesse de traitement pour l'ensemble des épreuves est ralentie (indice de vitesse de traitement : 75).

Les items concernant la coordination visuo-motrice sont bien réalisés et le repérage de cibles sont réalisés avec lenteur. La vitesse de traitement est correcte en attention sélective et en attention divisée. Les capacités de flexibilité mentale sont préservées. Les capacités d'inhibition d'une réponse dominante sont correctes avec absence de sensibilité à l'interférence.

Au plan mnésique, la mémoire immédiate et de travail se situe dans la moyenne en modalité auditivo-verbale avec toutefois une difficulté en ordre inverse. En modalité visuo-spatiale, la mémoire à court terme et de travail est également déficitaire.

L'épreuve de mémoire épisodique verbale permet d'observer des processus d'encodage, de stockage et de récupération affaiblis même si un effet d'apprentissage est maintenu. Les tentatives d'organisation par regroupement sémantique de la liste de mots ne sont pas suffisantes pour permettre un encodage efficace en mémoire à long terme.

- Évaluation dimensionnelle

SCID – II, fait le 25.06.2013

Madame B. présente un trouble de la personnalité borderline avec des traits dépressifs dysfonctionnels prédominants. On retrouve également la présence de traits évitants, obsessionnels et de la personnalité schizotype. Madame B. rapporte aussi des expériences « bizarres », « surnaturelles », (dons particuliers, témoin de phénomènes paranormaux) lorsqu'elle était enfant, qu'elle n'aurait plus par la suite. Elle se décrit comme étant « hypersensible, de nature anxieuse excessive et instable » avec une faible estime d'elle-même. On retrouve un manque de confiance en soi très marqué.

- Évaluation biologique

Acide valproïque 42,0 microgramme/ml avant l'évaluation

Euthyroïdie

- Évaluation somatique

Poids : 53.7 kg – Taille 1,57 m – IMC : 21,82

Pas de tabagisme

Pas d'allergie documentée

Consommation éthylique excessive supérieure à cinq verres standards.

Hyperandrogénie traitée dans le cadre d'un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)

Cholécystectomie

Nodule thyroïdien surveillé régulièrement par échographie.

Ulcère œsophagien

Migraine traitée par tryptan en cas de crise

Patiente opérée d'un by pass avec carences d'apports secondaire, hypoglycémies et « dumping syndrome ».

IRM cérébrale :

À noter l'élargissement des espaces sous-arachnoïdiens frontaux et préfrontaux. Les images STIR/FLAIR montrent quelques hyper-intensités punctiformes gliosiques au niveau de la substance sous-arachnoïdiens frontaux et préfrontaux et au niveau péri-hippocampique à droite. L'hippocampe droit est plus petit au niveau de la queue. Absence d'atrophie pariétale. Absence de thrombose artérielle ou veineuse. Il existe un cavum septum. Les ventricules latéraux sont asymétriques, le gauche étant plus volumineux, sans signification clinique. L'hyper-intensité infra-centimétrique para-adénohypophysaire droite est sans spécificité.

Consultation d'endocrinologie :

Hypoglycémies post by pass nécessitant un régime à index glycémique faible, avec éducation diététique.

Hyperandrogénie modérée dans le cadre d'un syndrome des ovaires polykystiques connu traité par anti-androgène de synthèse (androcur). Le traitement n'est pas indispensable pour le moment, celui ci pouvant être responsable de trouble de l'humeur. La reprise de ce traitement pourra être discutée une fois son état psychologique stabilisé.

Nodule thyroïdien ayant évolué entre 2010 et 2013, apparition de vascularisation avec bords mal limités, une ponction biopsie est programmée.

- Synthèse thérapeutique

Introduction de Valproate en 2009 à 1000mg/24h associé à l'Escitalopram à 10 mg/24 h.

Il est à signaler une irritabilité marquée après augmentation posologique de l'Escitalopram

de 10 mg à 20 mg en mars 2013.

L'observance thérapeutique reste très médiocre de 2009 à 2012 mais semble plus favorable depuis un an.

Le Valproate qui fait partie du traitement habituel de la patiente et qui avait été introduit dès 2009 est augmenté à 2 000 mg/24 h compte tenu du dosage plasmatique montrant des concentrations trop faibles à 1500 mg/24 h.

La patiente est actuellement stabilisée par une bithérapie comprenant Valproate (2 000 mg/24 h) et Quétiapine (300 mg/24 h).

Ce traitement est bien toléré sur le plan clinico biologique. Le traitement par Escitalopram a été maintenu à posologie faible.

Le traitement hypnotique habituel par Zolpidem est diminué en vue de son arrêt à la posologie de 5 mg/24 h

Sur le plan somatique, la patiente reçoit une supplémentation en vitamines D et B12 ainsi qu'en folates au long cours.

5.7.4. Discussion

Le bilan met en évidence un TB2 selon la nosographie du DSM4; la présentation clinique des troubles est relativement typique malgré la présence d'une personnalité comorbide probable de type limite. Concernant le vécu subjectif des troubles, seules les périodes dépressives sont considérées par la patiente comme invalidantes. L'hypomanie présenterait aussi un caractère invalidant car elle perturbe de façon importante la sphère affective et semblerait être à l'origine de la séparation de son couple. Sur le plan cognitif, il n'apparaît pas de trouble mnésique mais des perturbations attentionnelles et exécutives non spécifiques. Le fonctionnement socio professionnel reste très favorable et la patiente montre d'excellentes capacités d'adaptation aux fonctions qu'elle a occupées. Les comportements addictifs semblent s'intégrer au tableau de TB2 avec une hyperphagie et

une dysomanie qui sont en rémission depuis 6 mois. Ces conduites sont présentes durant les phases dépressives et pourraient correspondre à des comportements de compensation. Les comorbidités somatiques sont également à prendre en compte car elles auraient pu influencer l'évolution du trouble:

L'hyperandrogénie d'une part, a été traitée par anti-androgène de synthèse (AndrocurTM) qui présente un potentiel dépressogène.

La réalisation du by-pass d'autre part a pu donner lieu à une mal absorption du traitement thymorégulateur qui était sous dosé sur les prélèvements.

Les difficultés d'observance rencontrées, les troubles thyroïdiens ainsi que le syndrome de malabsorption n'incitent pas à choisir le Lithium comme thymorégulateur.

Sur le plan médicamenteux, la réponse au traitement habituel par Valproate semble très favorable. Une bithérapie avec introduction de Quétiapine a été finalement retenue.

Sur le plan psychothérapeutique, la patiente poursuit une psychothérapie interindividuelle de soutien avec un suivi régulier au centre médico psychologique de son lieu de résidence.

5.7.5. Réévaluation à 6 mois

Perdue de vue.

5.8. Cas n° 8

Monsieur P.; 22 ans, célibataire, sans emploi.

5.8.1. Anamnèse :

Monsieur P. est l'enfant unique d'un couple marié.

Dans l'enfance on retrouve une perturbation des apprentissages avec une dyslexie et l'installation d'une phobie scolaire.

L'adolescence est perturbée par des symptômes dépressifs persistants et la présence d'angoisses. Le patient consulte une première fois pour des attaques de panique répétitives au début 2012. On retrouve une tendance au retrait social et une addiction aux jeux vidéo puis à l'alcool qui est consommé à visée anxiolytique.

Étudiant au lycée hôtelier, il passe la plupart de son temps avec sa mère. Il n'apparaît pas de problématique sociale particulière. Projet d'études supérieures en BTS après le baccalauréat en fin d'année scolaire.

La recrudescence des symptômes anxieux conduit à une hospitalisation en psychiatrie en 2012. Le BDP est programmé à un mois de la sortie de l'hôpital.

5.8.2. Antécédents

5.8.2.1. Antécédents familiaux

✓ Psychiatriques

Pas d'antécédents familiaux connus d'après le patient.

Dossier médical : Père et Mère, antécédents dépressifs.

✓ Somatiques

Pas d'antécédents familiaux connus.

5.8.2.2. Antécédents personnels

✓ Psychiatriques

Hospitalisation pour épisode dépressif majeur en 2012.

✓ Somatiques

Né à terme par voie basse

Atopie

5.8.3. Évaluation

- Évaluation clinique

État thymique actuel : MADRS = 8 ; YMRS = 1.

Selon les critères du SCID 1 le patient ne présente ni un épisode dépressif, ni un épisode maniaque ou hypomaniaque au moment de l'évaluation. Il a fait un épisode dépressif dans le passé pour lequel il a été hospitalisé. Cet épisode, caractérisé par une diminution du temps de sommeil, une agitation psychomotrice et une dévalorisation excessive, remplit les critères pour un épisode dépressif majeur. Il décrit un mal-être profond avec une anhédonie d'une durée d'environ 18 mois. On ne retrouve pas d'idéation morbide ou d'éléments en faveur d'une crise suicidaire.

Il apparaît également un épisode qui en 2008 a suivi la disparition de son chien. Pendant cet épisode Monsieur P. a perdu 10 kg. Cet épisode a duré environ deux mois et demi.

Depuis l'âge de 16 ans, il décrit un bien-être en été et un mal-être en hiver, d'après le patient il n'a jamais eu d'expériences psychotiques.

Le dossier médical confirme la présence d'un syndrome dépressif avec des angoisses importantes nécessitant la mise en place d'un cadre très rassurant. Le discours était décrit comme dispersé au moment où l'angoisse a été très intense.

Le dossier de suivi en externe décrit des idées obsédantes et une addiction aux jeux ainsi qu'une consommation d'alcool quand il s'est retrouvé seul. Les critères pour l'abus

d'alcool ne sont pas remplis. Par ailleurs une consommation plus importante relevant de l'abus était notée pendant son hospitalisation en 2012.

On retrouve également une attaque de panique durant cette hospitalisation. La phobie sociale notée dans le dossier médical lors de son hospitalisation est niée lors de l'entretien standardisé.

L'évaluation SCID-1 ne permet pas d'identifier d'épisode maniaque ou hypomaniaque caractérisé.

Sur le plan cognitif, le patient évoque des difficultés attentionnelles et une tendance à la procrastination.

Il dit « *Cela va demander tellement d'effort que je repousse les choses* ». Il exprime le désir d'avoir son bac et d'être aidé pour ses troubles de la concentration car il a le projet de faire un BTS en alternance.

- Évaluation psychométrique

Lors de l'évaluation, M. P. présente une dépression légère au QIDS-SR16 et une faible probabilité de présence d'un épisode (hypo)maniaque à l'ALTMAN. L'état d'anxiété est moyen.

À la MATHYS, on note une réactivité habituelle pour les interactions personnelles et les perceptions sensorielles et une hypo réactivité pour la motivation.

La réactivité émotionnelle et la cognition sont élevées. Selon le patient, ces sept derniers jours la panique n'a jamais été ressentie.

À la BIS, on observe une impulsivité attentionnelle et motrice moyenne et une non planification importante.

À l'ALS, on note une très faible fluctuation d'humeur pour tous les aspects.

À l'AIM, le patient ressent les émotions « habituellement » de manière intense, surtout la culpabilité et la joie.

Par ailleurs, au PSQI, on ne note pas de problème de sommeil. L'Epworth ne montre pas de somnolence diurne excessive.

À la BDHI, on trouve un degré faible pour l'agressivité, l'hostilité verbale, l'hostilité indirecte, l'irritabilité, le négativisme. On constate que les sentiments de suspicion et de culpabilité sont plus importants.

À la CSM, Monsieur P. est un sujet de type intermédiaire, avec une légère tendance à être « du matin ».

À la CTI il se présente comme un sujet flexible/vigoureux.

La CTQ, ne met en évidence aucun trauma.

Les scores à la WURS ne sont pas en faveur d'une suspicion de THADA dans l'enfance.

La compliance est faible mais la tolérance globale aux traitements bonne, malgré un état de fatigue plus important..

Enfin Monsieur P. rapporte une qualité de vie satisfaisante avec un score de 60/100 à l'EQ-5D n'exprimant aucun problème de fonctionnement (mobilité, autonomie) mais certaines difficultés à accomplir les activités courantes. Il exprime d'autre part une anxiété (ou) dépression modérée.

L'échelle FAST met en évidence des difficultés à gérer son argent, à gérer correctement son travail, à défendre ses intérêts.

- Évaluation neuropsychologique

Le bilan neuropsychologique met en évidence des connaissances lexicales satisfaisantes et des capacités de raisonnement logique non verbal insuffisantes avec des scores pathologiques. Le niveau intellectuel prémorbide se situe dans la moyenne.

Les mécanismes attentionnels et exécutifs sont perturbés et la vitesse de traitement pour l'ensemble des épreuves est ralentie (indice de vitesse de traitement = 73). Les items concernant la coordination visuo-motrice et le repérage de cibles sont réalisés avec difficulté. La vitesse de traitement est correcte en attention sélective alors que l'épreuve

d'attention divisée indique un défaut de flexibilité mentale. Les capacités d'inhibition d'une réponse dominante sont diminuées avec la présence d'une sensibilité à l'interférence.

Au plan mnésique, la mémoire immédiate et de travail est faible en modalité auditivo-verbale surtout en ordre inverse. En modalité visuo-spatiale, la mémoire à court terme et de travail est affaiblie.

L'épreuve de mémoire épisodique verbale permet d'observer des processus d'encodage, de stockage et de récupération altérés. Les tentatives d'organisation de la liste de mots à prédominance sérielle ne permettent pas un encodage efficace en mémoire à long terme.

Globalement, le bilan permet d'observer un dysfonctionnement du système attentionnel et exécutif qui est majoré par une anxiété pendant la passation des épreuves (surtout quand l'épreuve est chronométrée) et par un souci de bien faire. Il dit avoir de façon générale des difficultés pour se concentrer et pour réaliser un travail pendant une longue durée.

- Évaluation dimensionnelle

Le test ne montre pas de trouble de la personnalité selon les critères prédéfinis du SCID-II. On note cependant la présence de traits évitants, obsessionnels et schizoïdes qui semblent s'être atténués au cours du temps (par rapport à son enfance) selon les dires du patient.

Monsieur P. est un jeune homme hyper sensible et hyper émotif, assez solitaire malgré sa volonté « d'aller vers les autres » et « son besoin d'être apprécié ». Il reconnaît être de nature « timide et introvertie ». L'estime de soi est très fluctuante (« selon sa réussite ») avec une tendance à la dévalorisation et à la rumination. Sentiment « d'être différent des autres ». On retrouve une faible estime de soi et un niveau d'exigence personnel élevé.

- Évaluation biologique

Depakinémié = 53.8

T4 diminué mais le reste du bilan thyroïdien est normal.

- Évaluation somatique

Dépendance faible au tabac selon le Fagerstrom, fume environ 10 cigarettes depuis un an.

IRMc et ECG sans particularités

L'examen physique est normal.

IMC : 21

- Synthèse thérapeutique

Sertraline introduite en janvier 2012

Risperidone en mars 2012, arrêt de la Sertraline.

Valproate introduit en avril 2012 en bithérapie avec Aripiprazole en remplacement de la Risperidone

5.8.4. Discussion

L'épisode dépressif de 2012 évoque une dépression bipolaire en raison de la diminution du temps de sommeil, l'agitation psychomotrice et une conduite addictive. L'absence d'un épisode hypomaniaque franc ou maniaque nous empêche de confirmer dans l'immédiat le diagnostic de TB. Il apparaît par ailleurs un TAG et un trouble panique qui pourraient faire l'objet d'une psychothérapie de type TCC, le traitement sérotonnergique pourrait être réintroduit à distance en fonction de l'évolution et associé à un traitement TR.

La dyslexie et les troubles attentionnels associés à une conduite addictive soulèvent également la possibilité d'un THADA qui pour l'instant n'est pas confirmée.

La polarité dépressive prédomine dans la symptomatologie et l'hypomanie est insidieuse et incertaine. Un approfondissement du bilan et un suivi régulier est proposé au patient pour éliminer ou confirmer le diagnostic d'un TDAH comorbide et surveiller l'évolution du tableau clinique.

En cas de TDAH, le Méthylphénidate resterait contre-indiqué en présence des conduites addictives.

Concernant la dysomanie, l'introduction d'un traitement par Topiramate pourrait limiter l'impulsivité, il conviendrait d'envisager un suivi en addictologie en fonction de

l'évolution de ces troubles.

Des séances de remédiation cognitive sont indiquées compte tenu des difficultés attentionnelles qui perturbent les apprentissages.

Prise en charge psychothérapeutique à type TCC pour l'addiction aux jeux.

5.8.5. Réévaluation à 6 mois

Perdu de vue

5.8. Cas n° 9

Mademoiselle K., célibataire sans enfant, 36 ans, sans emploi.

5.9.1. Eléments de Biographie

La patiente est l'enfant unique d'un couple qui se sépare dès ses premiers mois de vie dans un contexte de conflictualité.

La scolarité est poursuivie après le baccalauréat avec la réussite de deux années d'études de commerce. La source principale de ses revenus repose sur la solidarité financière de son père.

Le dernier emploi a été occupé en 2011 ; la patiente était employée dans un commerce. La période de travail la plus longue est de 2 ans. Actuellement, la patiente vit seule et est locataire. Sur le plan social, la patiente est en invalidité, on ne retrouve pas d'endettement, ni de mesure de protection.

5.9.2. Histoire de la maladie

Début des troubles en 2003 avec une première hospitalisation pour symptômes psycho-comportementaux compliquant une épilepsie qui est connue depuis l'âge de six ans.

D'après elle, ce problème d'épilepsie l'empêche de se réinsérer dans la vie professionnelle. Elle décrit également des phases dépressives accompagnées d'idées de mort et de deux tentatives de suicide récentes par IMV. La mère de la patiente présenterait de troubles psychotiques et serait régulièrement hospitalisée en soins psychiatriques.

De 16 à 19 ans on retrouve un trouble du comportement alimentaire avec anorexie et restriction alimentaire.

Cet état comportait des vomissements consécutifs aux accès boulimiques et étaient vécus avec un sentiment de honte. On retrouve également une aménorrhée jusqu'à l'âge de 20 ans. Notions d'épisodes dissociatifs brefs survenant dans un contexte émotionnel fort.

On ne constate pas de conduites à risques ni de comportements autoagressifs.

5.9.3. Antécédents

5.9.3.1. Antécédents Familiaux

✓ Psychiatriques

Mère : trouble bipolaire ou schizoaffectif.

✓ Somatiques

Père : dyslipidémie

5.9.3.2. Antécédents Personnels

✓ Psychiatriques

1997 : Épisodes psychiatriques post critiques avec irritabilité et troubles du comportement notés dans le dossier neurologique. La question de l'étiologie psychiatrique ou neurologique de ces symptômes était posée.

2003 : Hospitalisation pour épisode psychotique bref dans un contexte épileptique post-critique.

2004 : Hospitalisation pour des idéations suicidaires avec épisode dépressif majeur associé.

2005 : Hospitalisation pour crise suicidaire

2011 : Hospitalisation pour épisode anxieux aigu

Juin 2012 : Première IMV avec suivi consécutif en hôpital de jour en région parisienne

2013 : Seconde IMV avec hospitalisation et prise en charge d'un EDM associé.

✓ Somatiques

Né à terme par voie basse.

Migraine depuis l'âge de 6 ans.

Épilepsie non équilibrée par traitement depuis l'âge de 6 ans. La patiente a présenté plusieurs crises comitiales partielles complexes dont certaines avec une généralisation secondaire.

Plusieurs bilans ont été réalisés en Suisse, à Paris, en Angleterre et aux USA (Harvard) et ont confirmé le diagnostic d'épilepsie partielle temporo-frontale avec crises complexes.

5.9.4. Évaluation

- Évaluation clinique

État Thymique Actuel : MADRS = 9 ; YMRS = 0

On retrouve un syndrome dépressif au moment de l'évaluation avec une hypersomnie, un sentiment de culpabilité et une auto-dévalorisation. L'interrogatoire retrouve des idées suicidaires récentes qui ont conduit à une tentative de suicide par IMV avant son hospitalisation. Le tableau actuel comprend des caractéristiques atypiques avec une irritabilité au premier plan et une tachypsychie modérée qui contrastent avec l'effondrement de l'humeur. Mademoiselle K se pose beaucoup de questions concernant le diagnostic et si il s'agit d'un problème de personnalité ou d'une maladie bipolaire. Elle évoque un sentiment de vide évoluant depuis l'adolescence.

Mademoiselle K. décrit des épisodes d'irritabilité accompagnés d'une humeur expansive qui dureraient environ 3 jours pendant lesquels elle décrit une augmentation de confiance, une fuite des idées au point d'en être très fatiguée. On retrouve durant ces épisodes une réduction du besoin du sommeil à environ deux heures par nuit, sans asthénie le lendemain. Enfin, il apparaît durant ces périodes des achats compulsifs entraînant des soucis financiers. Il n'y avait pas de modification de son fonctionnement dans la vie quotidienne et dans son entourage, uniquement sa mère remarquait le changement de comportement. D'après la patiente, ces phases qui ont commencé vers l'âge de 15 ans surviennent en moyenne trois fois par an et sont devenues plus fréquentes ces 5 derniers mois. Cette symptomatologie thymique ne présente pas de caractère saisonnier. L'évaluation clinique ne retrouve pas de symptômes psychotiques hormis un épisode d'hallucinations visuelles après la prise d'hallucinogènes dans un contexte festif.

Le contact est adapté avec une intégrité de l'insight et un maintien de l'évidence naturelle.

Au total la patiente présente une instabilité thymique avec des épisodes dépressifs et des phases d'irritabilité et d'excitation qui ne remplissent pas les critères du SCID-1 pour un épisode hypomaniaque.

On retrouve un épisode anxieux aigu paroxystique isolé mais on ne retrouve pas de troubles anxieux invalidants d'évolution chronique.

L'évaluation clinique ne montre pas de conduite addictive hormis une prise de stupéfiant isolée. Il n'apparaît pas de consommation éthylo-tabagique

On ne retrouve pas non plus de comorbidités anxieuses ou de troubles des conduites alimentaires de type anorexie mentale, boulimie ou hyperphagie.

- Évaluation psychométrique

Lors de l'évaluation Mademoiselle K présente une dépression modérée au QIDS-SR 16 et une forte probabilité de présence d'un épisode (hypo)maniaque à l'ALTMAN. L'état d'anxiété est faible.

À la MATHYS, on note une réactivité habituelle pour les interactions personnelles, la cognition et la motivation, et une réactivité plus élevée pour les émotions et les perceptions sensorielles. Selon la patiente, la joie, la colère, l'exaltation et l'irritabilité ont été ressenties « souvent » ces sept derniers jours.

À la BIS, on observe une impulsivité attentionnelle et une impulsivité motrice.

À l'ALS, on note une forte fluctuation d'humeur pour tous les aspects ; toutefois le score est un peu moins élevé pour l'anxiété. À l'AIM, le patient ressent les émotions « occasionnellement » de manière intense.

Par ailleurs, au PSQI on note des problèmes de sommeil. Les scores d'efficacité et de médication sont élevés avec de nombreux réveils nocturnes. L'Epworth montre une somnolence diurne excessive.

À la BDHI on trouve un degré particulièrement élevé pour l'hostilité indirecte, la culpabilité, la suspicion, l'irritabilité.

À la CSM Mademoiselle K. est un sujet de type intermédiaire.

À la CTI elle se présente comme un sujet languide/flexible.

À la CTQ on note un trauma moyen à sévère pour la négligence émotionnelle et pas de trauma pour les abus sexuels.

Les scores à la WURS ne sont pas en faveur d'une suspicion de THADA dans l'enfance.

La compliance est bonne et la tolérance globale aux traitements aussi. La patiente cote comme pénible « la fatigue et les difficultés attentionnelles ».

Enfin Mademoiselle K. rapporte une qualité de vie moyennement satisfaisante avec un score de 50/100 à l'EQ5D exprimant des difficultés à accomplir les activités courantes et un état extrêmement anxieux et déprimé.

- Évaluation neuropsychologique

Le bilan neuropsychologique met en évidence un fonctionnement cognitif perturbé avec un niveau intellectuel pré-morbide se situant dans la moyenne.

On observe sur le plan mnésique une mémoire immédiate opérante en modalité auditivo-verbale comme en modalité visuo-spatiale. En revanche, la mémoire de travail est faible dans les deux modalités. L'épreuve de mémoire épisodique permet d'observer des capacités d'apprentissage difficiles, avec un fonctionnement faible des processus de mémorisation : encodage, stockage et récupération. Le style d'apprentissage est sériel, ce qui entraîne des difficultés au niveau de l'encodage des informations en mémoire à long terme. L'aide à l'indigage est limitée.

Concernant les capacités attentionnelles et exécutives, elles fluctuent selon l'épreuve proposée. L'épreuve d'attention soutenue met en évidence une certaine impulsivité, ce qui entraîne un ralentissement visuo-perceptif. En revanche, lors de l'épreuve visuo-motrice, la

patiente réussit à maintenir l'attention nécessaire. Les capacités de flexibilité mentale sont défailtantes, avec une attention divisée limitée.

Enfin, les connaissances lexicales sont limitées, mais à considérer dans le contexte d'une langue maternelle étrangère. Les capacités de raisonnement logique non verbal sont, quant à elles, en dessous de la norme.

- Évaluation dimensionnelle

Le test montre un trouble mixte de la personnalité borderline et évitante (a peur du jugement des autres, manque de confiance, sentiment de ne pas être à la hauteur, très peu sûre d'elle, auto-dévalorisation) avec une tendance dépressive. On note également des traits dépendants (besoin excessif d'être rassurée, d'être prise en charge, attachement fusionnel) obsessionnels et paranoïaques très prononcés caractérisant sa personnalité.

- Évaluation biologique

Anémie macrocytaire à 11.0g/dL, VGM=98.5fL

Trombocytose modérée à 450.109/L

Gamma GT élevées à 48UI/L

Carence en vitamine D : 14.8 microgrammes/L

- Évaluation somatique

Examen physique sans particularité

IRM cérébrale normale

Index de masse corporelle : 18.5 kg/M²

- Synthèse thérapeutique

Introduction d'acide valproïque dès l'âge de 6 ans initialement à visée anti-épileptique.

Concernant l'épilepsie, plusieurs traitements ont été essayés sans efficacité complète sur la survenue des crises (Carbamaépine, Oxcarbamazépine, Gabapentine, Vigabatrin, Phénobarbital).

L'introduction de Lévétiracétam (Keppra TM) a permis la rémission, mais le traitement est arrêté en 2010 puis réintroduit devant la réapparition de crises.

Le traitement anti comitial a été récemment modifié avec substitution du Lévétiracétam par Eslicarbazépine (Zebinix TM)

Introduction de la lamotrigine en 1997 à 200mg/24h.

Prise continue de clonazépan à 1,5mg/24h depuis 1997

Valproate depuis 2004 à 750mg/24h

Prégabaline (Lyrica TM) à 200mg/24h

Escitalopram à 10mg/24h

5.9.5. Discussion

Mademoiselle K. présente une instabilité thymique qui remonte à son adolescence avec des épisodes dépressifs majeurs qui ont nécessité deux hospitalisations. On retrouve dans l'anamnèse des phases d'irritabilité et d'excitation ainsi que des épisodes dissociatifs mais aucun d'entre eux ne remplit les critères d'un épisode hypomaniaque.

L'étude de la littérature confirme que l'épilepsie temporo-frontale génère fréquemment des syndromes anxio dépressifs d'évolution chronique (Hermann et Al.,2000 ; Kanner ,2004).

De plus, ce type d'épilepsie est fréquemment responsable de troubles mnésiques et attentionnels qui peuvent retentir sur les cognitions sociales (Gilliam et Al.,2004) que nous avons retrouvées dans l'évaluation neuropsychologique.

Ce cas clinique est donc complexe et atypique en raison de la présence de cette comitialité partielle qui peut potentialiser et entretenir les symptômes thymiques et cognitifs.

Il apparaît une personnalité pathologique de type limite à prendre en compte dans le tableau clinique.

L'orientation diagnostique est en faveur d'un trouble bipolaire non-spécifié étant donné l'absence d'épisode hypomaniaque franc et la présence d'une épilepsie partielle temporo-frontale qui participe au tableau psychiatrique.

Sur le plan pharmacologique, mademoiselle K. est traitée depuis 1997 pour l'épilepsie par la Lamotrigine. Ce traitement pourra être augmenté à posologie optimale (400mg/24h) dans le but de prévenir une rechute dépressive.

Concernant le traitement par Keppra™, on constate une mauvaise tolérance sur le plan de l'humeur avec la possibilité d'une iatrogénie qui est retrouvée dans la littérature (Kenneth R. Kaufman et Al.,2013). Après concertation avec le neurologue de la patiente, ce traitement est arrêté progressivement et remplacé par Zebinix™.

Nous proposons également l'arrêt de l'Escitalopram qui n'a pas montré son efficacité et qui peut aussi participer à l'instabilité thymique.

Un traitement par Aripiprazole est proposé compte tenu de sa bonne tolérance sur le plan neurologique en remplacement du Valproate.

Sur le plan psychothérapeutique, nous proposons une prise en charge inter-individuelle ciblée sur les émotions et sur l'identité compte tenu d'un profil de personnalité probablement borderline.

La remédiation cognitive est également indiquée dans la mesure où il existe des troubles mnésiques épisodiques et attentionnels qui semblent influencer l'irritabilité, perturbent l'apprentissage et les capacités de communication.

5.8.6. Réévaluation à 6 mois :

La patiente est euthymique. Le traitement médicamenteux est bien toléré sur le plan clinico-biologique.

5.9. Cas ° 10

Monsieur Da.26 ans. Célibataire sans enfant, sans emploi.

5.10.1. Biographie

Concernant la scolarité, celle-ci se déroule sans difficulté jusqu'à la fin du primaire, mais son niveau se détériore ensuite avec une perturbation des apprentissages. On retrouve par ailleurs une dyslexie qui n'a pas été prise en charge.

Sur le plan professionnel, le patient a commencé plusieurs formations qui n'ont pu être achevées compte tenu de difficultés d'intégration et d'adaptation.

Sur le plan social, les difficultés d'intégration dans le groupe apparaissent dès le collège avec le sentiment d'être différent. Sentiment qui remonte à son enfance.

Les croyances personnelles sont centrées sur l'ésotérisme, avec un intérêt pour la télépathie et la télékinésie.

5.10.2. Histoire de la maladie

Première hospitalisation à la demande du patient en octobre 2013 pour un syndrome dépressif avec des idées suicidaires. Le diagnostic de trouble bipolaire est évoqué dès le début de l'été 2013 : le patient présentait une logorrhée avec un discours diffluent en faveur d'un épisode hypomaniaque. Lors de cet épisode, on avait retrouvé un discours ésotérique, pseudo-scientifique. Les idées morbides sont présentes dès l'enfance et sont centrées sur la mort. Le patient a rapporté qu'à l'âge de dix ans il voulait s'étouffer sous son matelas. Il sera alors suivi en pédopsychiatrie jusqu'à l'âge de treize ans.

Les idées suicidaires sont de nouveau présentes depuis deux ans et n'ont toutefois pas abouti à un passage à l'acte. Les conduites addictives ont débuté dès l'âge de seize ans avec une consommation d'alcool qui est devenue quotidienne et solitaire à l'âge de dix-neuf ans.

À cette période, le patient consomme du cannabis pour essayer de s'intégrer, il est d'ailleurs arrêté pour possession de stupéfiants. Il est depuis un consommateur régulier toujours solitaire.

On retrouve une cyclothymie avec une aggravation ressentie depuis 8 ans. Des périodes d'irritabilité et de colère associées à de l'excitation qui durent environ 15 jours sont suivies par deux à trois jours d'abattement. Ces derniers mois il apparaît une aggravation des symptômes avec la prédominance d'une symptomatologie dépressive qui devient prépondérante.

5.10.3. Antécédents

5.10.3.1. Antécédents familiaux

✓ Psychiatriques

Père : dépression, troubles de l'humeur ; pas de diagnostic formel ou de traitement. Abus d'alcool.

Oncle maternel : dépression avec des idées suicidaires.

Grand-mère maternelle : démence.

✓ Somatiques

Père : hypertension artérielle essentielle

5.10.3.2. Antécédents personnels

✓ Psychiatriques

Une hospitalisation en pédopsychiatrie à l'âge de 12 ans pour trouble du comportement.

Hospitalisation en addictologie en 2010 pour un sevrage éthylique.

✓ Somatiques

Né post-terme, voie basse.

Poids = 4 500 grammes, Apgar = 10

Rash cutané sous antibiotiques.

Juin 2013 : AVP dans un contexte d'éthylisation et d'intoxication au THC avec traumatisme crânien et coma 3 jours pris en charge en réanimation, fracture du crâne associée.

2005 : traumatisme crânien avec perte de connaissance d'une durée de 6 heures.

Blessure au bras pendant son enfance.

5.10.4. Évaluation

- Évaluation clinique

MADRS = 22 - YMRS = 10

Le contact est favorable lors de l'entretien toutefois, Monsieur D. est très ambivalent par rapport à la réalisation du BDP et à l'éventualité d'un traitement qu'il conçoit plutôt comme un obstacle qu'une aide dans l'élaboration de ses projets pour l'avenir.

Évaluation des comorbidités anxieuses :

Attaques de paniques liées à la consommation de cannabis.

Phobie sociale depuis son enfance.

Évaluation des comorbidités anxieuses :

Dépendance d'alcool : début vers l'âge de 20 ans.

Abus de cannabis : début à 16 ans : 7 à 8 prises par jour.

Étant donné que le trouble de l'humeur a débuté avant la consommation des toxiques et de l'alcool, il s'agit fort probablement d'un TB2 en attendant de voir l'évolution clinique sans conduite addictive. Il existe la suspicion d'un THADA dans l'enfance et il serait souhaitable d'explorer la possibilité d'un THADA chez l'adulte. Le tableau clinique évoque cette possibilité même si le bilan neuropsychologique n'est pas en faveur de ce diagnostic en ce moment.

Évaluation des addictions : On retrouve une consommation régulière d'alcool et de cannabis à visée anxiolytique et une tendance au retrait social. Anxiété accrue après avoir

fumé. Consommation de stupéfiants : amphétamines, kétamines, cocaïne, LSD, champignons, ecstasy dans le passé. Pas de produits utilisés par voie intraveineuse.

Il est rapporté des idées de persécution après avoir fumé du cannabis qu'il consomme quotidiennement seul chez lui. La consommation étant évaluée à 5 joints par jour.

Concernant les boissons consommées, on retrouve du whisky, du pastis, du vin et de la bière.

La consommation moyenne est d'environ 10 verres standards par jour au cours de la dernière année. Enfin, il existe un tabagisme évalué à dix paquets/année et une consommation actuelle de 5 à 6 cigarettes par jour.

Évaluation de l'humeur : Le patient est normothymique au moment de l'évaluation mais a un discours logorrhéique avec une difficulté à rassembler ses pensées, ce qui lui occasionne une gêne dans ses relations personnelles et son fonctionnement quotidien.

Épisodes dépressifs majeurs multiples depuis l'adolescence, dont au moins cinq remplissent les critères du DSM4. Des idées suicidaires depuis l'âge de 13 ans. L'épisode dépressif le plus récent a commencé en juin 2013 avec la diminution des symptômes suite à la mise sous Quétiapine, l'arrêt de la consommation des toxiques et son hospitalisation.

On ne retrouve pas d'épisode maniaque, ni de symptomatologie psychotique dans le passé.

En ce qui concerne les épisodes hypomaniaques, il apparaît une hyperactivité depuis son enfance avec le besoin de bouger et des périodes où son humeur était expansive et irritable.

Il a du mal à décrire des phases limitées dans le temps. Il décrit un sommeil diminué d'environ 3 heures par nuit sans être fatigué, une logorrhée, et une fuite des idées qui semble être son état habituel, d'après lui. Il décrit des gros problèmes de concentration, une conduite à risque, des achats démesurés et l'habitude de commencer des choses sans les terminer. Il n'arrive pas à différencier des phases hypomanes des phases dépressives et décrit ce comportement comme étant habituel pour lui.

L'humeur dépressive a commencé bien avant l'abus de toxiques. Il n'existe pas de symptômes psychotiques, il n'y a pas de caractère saisonnier.

On note un trouble des conduites et du comportement avant 15 ans avec des fugues, vols et bagarres mais il n'apparaît pas de comportement psychopathique à l'âge adulte.

Sur le plan du langage on retrouve un trouble de l'élocution qui semble secondaire à la tachypsychie.

- Évaluation psychométrique

Lors de l'évaluation Monsieur D. présente une dépression modérée au QIDS-SR 16 et une faible probabilité de présence d'un épisode (hypo)maniaque à l'ALTMAN. L'état d'anxiété est très faible.

À la MATHYS, on note une réactivité globalement habituelle, légèrement plus élevée pour la cognition (12/20). Selon le patient, la joie, l'irritabilité, la tristesse, l'anxiété, l'exaltation ont été ressenties occasionnellement ces sept derniers jours, la panique et la colère « jamais ».

À la BIS, on observe une impulsivité attentionnelle et motrice moyenne, et de non planification plus élevée.

À l'ALS, on note une fluctuation moyenne d'humeur pour tous les aspects, toutefois le score est un peu plus élevé à l'élation (propension à passer de normothymique à euphorique).

À l'AIM, le patient ressent les émotions « occasionnellement » de manière intense.

Par ailleurs, au PSQI, on note des problèmes de sommeil avec un temps d'endormissement élevé (35 mn), des réveils nocturnes et des cauchemars. Le score de médication est important. L'Epworth ne montre pas de somnolence diurne excessive.

À la BDHI, on trouve un degré plus élevé pour l'agressivité, la culpabilité et l'hostilité verbale.

À la CSM, Monsieur D. est un sujet de type intermédiaire.

À la CTI, il se présente comme un sujet rigide/languide.

À la CTQ, on ne note aucun trauma physique ou émotionnel.

Les scores à la WURS sont en faveur d'une suspicion de THADA dans l'enfance.

La compliance est moyenne et la tolérance globale au traitement bonne.

Enfin Monsieur D. rapporte une qualité de vie peu satisfaisante avec un score de 60/100 à l'EQ/5D n'exprimant aucun problème de fonctionnement (mobilité, autonomie, activités courantes maintenues). Toutefois il exprime une anxiété (ou) dépression modérée.

- Évaluation neuropsychologique

Le bilan neuropsychologique met en évidence un fonctionnement cognitif fragile avec un niveau intellectuel prémorbide se situant dans la moyenne.

Sur le plan mnésique, on observe une mémoire immédiate relativement correcte en modalité auditivo-verbale mais faible en modalité visuo-spatiale. En revanche la mémoire de travail est satisfaisante dans les deux modalités. L'épreuve de mémoire épisodique permet d'observer des capacités d'apprentissage limitées, avec un fonctionnement faible des processus de stockage et de récupération. L'encodage est correct. Le style d'apprentissage est à la fois sériel et sémantique, ce qui permet un encodage efficace des informations en mémoire à long terme. L'aide à l'indiçage est efficace mais insuffisant.

On observe des capacités attentionnelles et exécutives correctes. Les capacités de flexibilité mentales sont opérantes, avec une attention divisée satisfaisante. Le patient présente également une grande résistance à l'interférence.

Enfin les connaissances lexicales sont au-dessus de la moyenne en formelle et en catégorielle. Les capacités de raisonnement logique non verbal sont dans la norme.

- Évaluation dimensionnelle

Monsieur D. présente un trouble de la personnalité non spécifié avec de multiples traits

pathologiques appartenant aux différentes personnalités. On note des traits dysfonctionnels de type dépressifs, dépendants, paranoïaques, schizotypes et schizoïdes. On observe une forte tendance à la dévalorisation et à l'introversion. Il dit souffrir d'un manque de confiance en lui, d'une hypersensibilité, présentant, par ailleurs, d'importantes difficultés relationnelles.

Monsieur D. présente beaucoup de contradictions dans sa personnalité de type clivage avec également des croyances bizarres, il décrit aussi une importante rigidité psychique et une grande instabilité dans sa vie. Il rapporte des comportements impulsifs et des passages à l'acte auto-agressifs (étant plus jeune surtout).

- Évaluation biologique

Acide urique élevé à 455 micromol/L (N :202/416).

Toxiques urinaires : détection de cannabinoïdes.

Le reste du bilan biologique est dans les limites de la normale.

- Évaluation somatique

Taille : 1,83 m - poids : 72.5 kg - BMI = 21.6

ECG : QTc = 0.402

L'examen physique est sans particularité, le patient ne présente pas de plainte physique ou fonctionnelle.

IRM cérébrale : Trophicité cérébrale normale sans anomalie morphologique significative.

Remaniements de sinusite maxillaire bilatérale, probablement chronique.

- Synthèse thérapeutique

Introduction d'Ipiprazole à 15 mg/24 h avec mauvaise tolérance neurologique (dysarthrie).

Introduction de la Quétiapine en juin 2013 en relais avec bonne tolérance clinico-biologique.

La posologie actuelle est de 200 mg/24 h.

5.10.5 Discussion

Le tableau clinique oriente vers un TB2 associé à une comorbidité addictive à l'alcool et au THC. Il n'apparaît pas d'intervalle libre au cours des fluctuations thymiques, ceci oriente vers une forme rémittente. Les symptômes hypomaniaques peuvent être retenus dans la mesure où leur existence est antérieure à l'intoxication éthylique. Enfin, la personnalité prémorbide doit être prise en considération car elle contribue probablement au trouble des conduites.

Sur le plan thérapeutique, le traitement par Quétiapine est bien toléré et semble être, à une posologie minimale, efficace. En cas de récurrence des symptômes thymiques un traitement par Lithium pourrait être envisagé. Une prise en charge psycho-éducative serait utile en particulier dans le domaine de l'observance thérapeutique et des conduites addictives.

Les troubles de l'élocution constatés pourraient bénéficier d'une prise en charge orthophonique.

5.10.Cas n° 11

Mademoiselle A, 24 ans, commerçante, célibataire sans enfant.

5.11.1. Biographie

La patiente vit chez ses parents et travaille comme commerçante depuis un an.

La patiente a une sœur aînée avec laquelle elle entretient de bonnes relations.

La patiente parle de maltraitance par sa sœur pendant son enfance.

Les apprentissages sont perturbés par une dyslexie toutefois la scolarité se poursuit jusqu'en terminale mais la patiente ne passe pas les épreuves du baccalauréat.

Elle travaille ensuite comme vendeuse dans un magasin de vêtements jusqu'en janvier 2013.

Sur le plan social, il n'est pas retrouvé d'endettement ni de mesure de protection.

5.11.2. Histoire de la maladie

Selon la patiente les souffrances psychiques remontent à son enfance avec un mal-être quasi-permanent. Mademoiselle A. a été suivie par plusieurs psychologues pendant son enfance pour ses troubles dans les apprentissages. La patiente est suivie pour la première fois en psychiatrie en août 2012, en ambulatoire aux consultations hospitalières. Des douleurs corporelles diffuses et non systématisées associées à une phobie de vomir, une agoraphobie et une angoisse générale caractérisent le tableau clinique. Des éléments dépressifs ont été constatés pendant la période du mois de septembre à décembre 2012 en consultation externe.

5.11.3. Antécédents

5.11.3.1. Antécédents familiaux

✓ Psychiatriques

La grand-mère maternelle aurait présenté des troubles psychotiques d'évolution chronique avec plusieurs hospitalisations consécutives, elle est décédée par suicide.

5.11.3.2. Antécédents personnels

✓ Psychiatriques

Hospitalisation en janvier 2013 pendant 30 jours pour épisode dépressif majeur et symptomatologie anxieuse paroxystique.

✓ Somatiques

Migraine non traitée depuis 2011.

Hypertension artérielle en 2012 suite à la prise d'Aripiprazole.

Perte de cheveux non déclenchée par le traitement.

Acné vulgaire depuis 2002, traitée par oestroprogestatifs.

5.11.4. Évaluation

- Évaluation clinique

État Thymique Actuel : MADRS = 3 ; YMRS = 2

Durant l'entretien Mademoiselle A. répond par la négative à toutes les questions concernant un épisode dépressif actuel ou passé. Elle décrit des périodes d'hyperactivité dans le passé pendant lesquelles elle ressentait le besoin de se dépenser en faisant beaucoup de sport. Elle décrit l'humeur comme étant expansive et irritable pendant le mois de novembre et décembre. Un sentiment de mal-être coexistait avec cette euphorie.

La patiente décrit la présence d'un sixième sens pendant cet épisode qui lui a permis de ressentir la souffrance d'autres personnes. Elle ressentait les symptômes de sa grand-mère paternelle qui s'est suicidée et elle a exprimé la croyance que sa grand-mère lui transmettait des messages à travers ses sensations corporelles. La patiente raconte également qu'elle ressentait les symptômes d'une femme agressée sexuellement, en

l'occurrence sa grand-mère, alors qu'elle n'a aucune certitude que celle-ci a été agressée de cette manière. Ce ressenti physique a été tellement fort qu'il l'aurait empêché de vivre de façon épanouie sa propre sexualité. D'après la patiente, pendant cette période elle prenait des risques lors des relations sexuelles. Elle rapporte également qu'elle sortait très peu par peur de boire, fumer ou frapper quelqu'un.

Mademoiselle A. décrit une période en 2011 où elle était très agressive verbalement envers les autres, y compris des personnes qu'elle ne connaissait pas. À cette époque, elle se sentait très irritable au point de vouloir frapper quelqu'un, faisait « beaucoup de bêtises » et consommait en excès de l'alcool. On retrouve notamment des achats compulsifs de vêtements au point d'être à découvert de 1 000 euro. D'après la patiente cet état aurait duré presque toute l'année. Par la suite, elle se contredit en disant que la consommation d'alcool n'a duré qu'une nuit.

Les critères ne sont pas remplis pour un épisode hypomaniaque selon le SCID-1. Beaucoup de réponses sont équivoques ou contredites d'emblée par la patiente. Mademoiselle A. ne décrit pas d'idées délirantes de persécution ou de référence, ni de symptomatologie hallucinatoire. Toutefois, Mademoiselle A décrit avec conviction sa capacité à guérir d'autres personnes de leurs souffrances physiques et mentales, de ressentir la souffrance des autres et elle interprète ses propres sensations physiques comme des messages transmis, de l'au-delà, par sa grand-mère. Ces propos sont tenus sans trouble du langage ni désorganisation conceptuelle.

L'évaluation des comorbidités addictives ne retrouve pas de dépendance ni d'abus de substances.

Évaluation des comorbidités anxieuses :

On retrouve un trouble panique avec agoraphobie selon les critères du DSM4. Le tableau évolue depuis l'âge de douze ans avec une hémétophobie et un évitement des lieux publics.

La patiente reconnaît que ces symptômes retentissent significativement sur sa qualité de vie.

Sur le plan corporel :

La patiente fait part d'une douleur thoracique qui est pire ce dernier mois mais qui n'est pas présente tous les jours et dure en moyenne 10 minutes.

- Évaluation psychométrique

Lors de l'évaluation, Mademoiselle A. présente une dépression modérée au QIDS-SR16 et une forte probabilité de présence d'un épisode (hypo)maniaque à l'ALTAMN.

L'anxiété est très élevée.

L'ALS montre une très forte labilité affective sur tous les aspects avec un score presque maxi à l'anxiété-dépression (2,88/3) et la colère (2,86/3).

Par ailleurs, on remarque la présence de problèmes de sommeil et de somnolence diurne excessive.

À la CTQ, on ne note aucun trauma concernant les abus physiques, un léger trauma concernant les abus émotionnels et les négligences physiques et un trauma modéré concernant les négligences émotionnelles et les abus sexuels.

On note une très mauvaise compliance et tolérance globale au traitement.

- Évaluation neuropsychologique

Le bilan neuropsychologique met en évidence des connaissances lexicales faibles et des capacités de raisonnement logique non verbal satisfaisantes. Le niveau intellectuel prémorbide se situe dans la moyenne inférieure.

Les mécanismes attentionnels sont altérés et la vitesse de traitement pour l'ensemble des épreuves est ralentie (indice de vitesse de traitement : 86). Les items concernant la coordination visuo-motrice et le repérage de cibles sont bien réalisés mais avec des scores

diminués liés à la lenteur d'exécution. La flexibilité mentale est fragile en attention divisée. Les capacités d'inhibition d'une réponse dominante sont correctes avec absence de sensibilité à l'interférence.

Au plan mnésique, la mémoire immédiate et de travail est insuffisante en modalité auditivo-verbale. En modalité visuo-spatiale, la mémoire à court-terme et de travail est à la limite du seuil pathologique.

L'épreuve de mémoire épisodique verbale permet d'observer des processus d'encodage, de stockage et de récupération déficitaires avec des scores pathologiques. L'organisation de la liste des mots est à prédominance sérielle, ce qui ne permet pas un encodage efficace en mémoire à long terme.

- Évaluation dimensionnelle

L'évaluation par le SCID-II réalisée en août 2013 montre des réponses trop contradictoires et inexploitable. Un autre test de personnalité a été effectué le RORSCHACH.

Le protocole est marqué par un nombre important de réponses abstraites avec une pensée « assez floue » qu'elle qualifie elle-même de « brouillard ». On note une forte tonalité dysphorique, dépressive, avec une angoisse massive et archaïque de type morcellement avec la présence de réponses au contenu anatomique. L'image du corps est très fragile mais n'est pas totalement désintégrée. Mademoiselle A. s'étaye sur la symétrie, l'axe et le miroir. On retrouve l'ébauche d'une représentation de relation à la planche VII avec une relation précoce à la mère assez sécurisante.

De plus, on note un très mauvais rapport à la réalité avec un F+ % bien en-dessous de la norme (50 %). On retrouve le clivage et le déni comme mécanismes de défense.

- Évaluation biologique

Triglycérides élevés à 1.86.

Le reste du bilan biologique complet est normal.

- Évaluation somatique

TA assise = 120/70, debout 90/60

FC assise = 63, debout = 66

Poids = 54 kg - Taille : 1.68 m - IMC = 20.5

ECG = 0,367, FC = 58, rythme sinusale, repolarisation normale.

- Synthèse thérapeutique

En août 2012, introduction d'Aripiprazole à 15 mg/24 h à visée anxiolytique et mauvaise tolérance clinique avec notion de lipothymie dans un contexte de stress et d'insomnies.

Le traitement habituel comprend désormais l'Amisulpride (100 mg/24 h) associé à la Sertraline (50 mg/24 h).

5.11.5. Discussion

L'évaluation médicale ne peut pas confirmer une pathologie du spectre bipolaire ou schizophrénique. Il apparaît que des éléments délirants coexistent avec une perturbation de l'humeur qui est plutôt sur un versant hypothymique. Le tableau clinique est difficile à interpréter en raison de la présence de troubles cognitifs, attentionnels et mnésiques qui entravent probablement la capacité de Mademoiselle A. à décrire clairement ses expériences psychiques. Les symptômes d'ordre psychotique semblent inconstants et isolés contrairement à l'angoisse et à la tristesse de l'humeur. Le discours est infiltré d'éléments pseudo délirants et on retrouve une pensée magique ainsi qu'un syndrome d'influence sans automatisme mental ni désorganisation conceptuelle. Par ailleurs on retrouve des angoisses de dépersonnalisation et de possibles hallucinations cénesthésiques pouvant entretenir les troubles somatoformes.

On peut donc évoquer la possibilité d'un trouble schizo-affectif ou d'un trouble bipolaire de présentation atypique avec la participation d'une personnalité schizotypique. Il

semblerait prudent pour l'instant de ne pas trancher sur un diagnostic précis mais de suivre l'évolution clinique. Enfin on doit envisager l'influence d'un psychotraumatisme précoce dans la genèse du tableau clinique actuel.

Sur le plan thérapeutique nous proposons à la patiente de poursuivre le traitement antipsychotique par Amisulpride qui est bien toléré, en augmentant la posologie actuelle. On pourra également envisager un traitement par Prégabaline (Lyrica™) pour le traitement du TAG et afin d'éviter un traitement sérotoninergique qui pourrait perturber l'humeur et aggraver l'irritabilité.

Sur le plan psychothérapeutique, il serait opportun d'envisager une thérapie cognitive comportementale sur les symptômes phobiques qui sont invalidants dans la mesure où l'insight est conservé et qu'il n'apparaît pas d'éléments paranoïdes.

Des séances de remédiation cognitive peuvent également être envisagées et ciblées sur le renforcement attentionnel et mnésique.

5.10.6. Réévaluation à 6 mois

L'évaluation clinique ne met pas en évidence de perturbation de l'humeur, toutefois il apparaît une certaine ambivalence dans la poursuite des soins et du traitement pour lequel l'observance semble favorable. Nous proposons un suivi rapproché en consultations et le projet de participer au programme de psychoéducation centré sur l'observance thérapeutique.

VI - RÉSULTATS

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS AYANT BÉNÉFICIÉ DU BDP

(*Statistiques de test Q, loi sous HO et calcul de sa valeur observée à partir des données)

CARACTÉRISTIQUES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES	Total Patients (n=11)
Sexe, n(%)	
Hommes	4 (36)
Femmes	7 (64)
Âge,* (année)	
Moyenne (écart-type)	31,64 (6.56)
Âge de début des troubles*	
Moyenne (écart-type)	20,73 (4,17)
Médiane	19
Médiane	
Âge annonce diagnostic*	
Moyenne (écart-type)	27,82 (5,79)
Médiane	27

CARACTÉRISTIQUES PSYCHOMÉTRIQUES	Total Patients (n=11)
Score aux échelles de dépression et de manie	
MADRS*	
Score moyen (écart type)	12,9 (9,2)
Médiane	14
YMRS*	
Score moyen (écart type)	4,3 (3,3)
Médiane	4
Examens complémentaires	
Anomalie IRMc, n (%)	2 (18)
Anomalie biologique, n (%)	7 (64)

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS AYANT BÉNÉFICIÉ DU BDP

(*Statistiques de test Q, loi sous HO et calcul de sa valeur observée à partir des données)

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES : ORIENTATION DIAGNOSTIC	Total Patients (n=11)
Diagnostic, n(%)	
TB1	4 (36)
TB2	3 (27)
TB NS	1 (9)
Nombre total hospitalisation*	
Minimum	1
Maximum	8
Moyenne (écart-type)	3,36 (2,33)
Médiane	3
Antécédents de TS, n (%)	
OUI	5 (45)
NON	6 (55)
Psychothérapie, n (%)	
OUI	10 (90)
NON	1 (10)

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES : COMORBIDITÉS	Total Patients (n=11)
Comorbidité anxieuse, n (%)	
TAG	3 (27)
Trouble phobique	3 (27)
TPC	2 (18)
Trouble panique	6 (54)
Comorbidité PTSD, n (%)	3 (27)
	3 (27)
Comorbidité TDAH, n (%)	
Conduite addictive, n(%)	7 (63)
Alcool	7 (63)
Cannabis	1 (9)
Comorbidité somatique, n (%)	4 (36)
Antécédent familial psychiatrique 1^{er} degré, n (%)	7 (64)

VII – ÉTUDE DE LA POPULATION

VI – ÉTUDE DE LA POPULATION

6.1. Caractéristiques socio-démographiques de la population étudiée :

Notre échantillon est composé de 11 patients dont 4 hommes et 7 femmes.

Le sex ratio de 4/7 de cet échantillon n'est toutefois pas celui du TB qui est estimé à 1/1 dans la plupart des études épidémiologiques.

La moyenne d'âge des patients est de 31,6 ans avec une médiane de 31 ans.

Le plus jeune patient a 22 ans, la plus âgée 43 ans.

Sur le plan du statut marital, on retrouve 3 patients en couple (mariés ou en concubinage) ; 3 patients divorcés et 6 célibataires.

Concernant l'emploi, 4 patients travaillent à temps plein, 3 travaillent à temps partiel. Une patiente est en invalidité et trois étaient en recherche d'emploi lors du BDP.

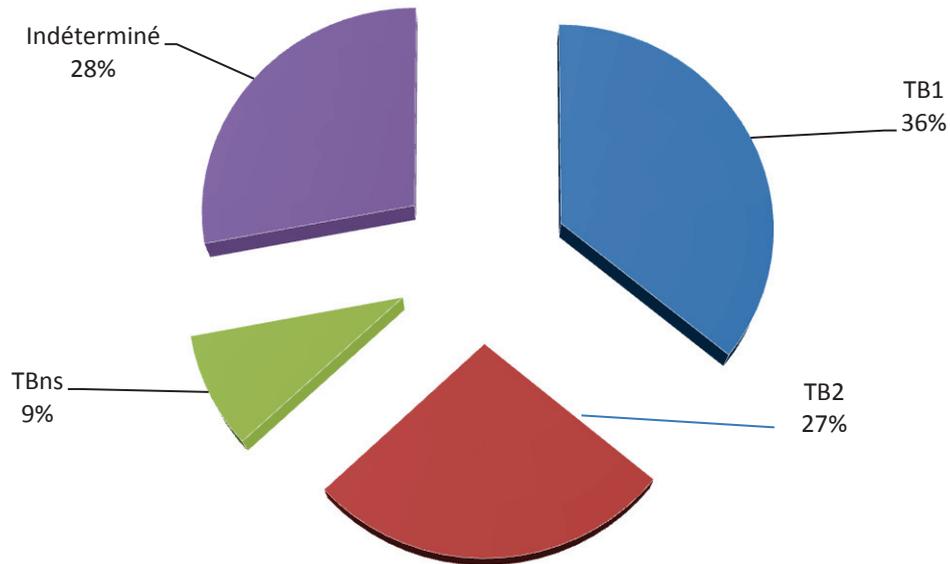
6.2. Caractéristiques cliniques :

✓ **Orientation diagnostique :**

Le BDP a pu permettre d'obtenir une orientation diagnostique vers un TB caractérisé chez 72 % des patients soit 8 patients sur les 11 ayant bénéficiés du BDP. Parmi ces patients, 4 présentaient un TB1, 3 présentaient un TB2 et 1 présentait un TBns selon la nosographie du DSM4.

Pour les 3 patients restants, le BDP restait insuffisant pour affirmer l'orientation diagnostique et un complément d'évaluation clinique était en attente.

Orientation diagnostique



✓ **Évolution :**

L'âge moyen de début des symptômes est de 20,7 ans (médiane= 19 ans).

L'âge moyen lors de l'annonce du diagnostic est de 27,8 ans (médiane = 27 ans).

Pour 64 % des patients, on retrouvait un antécédent familial au premier degré.

Le nombre moyen d'hospitalisations est de 3.4 (médiane = 3).

Cinq patients présentaient des antécédents de crise suicidaire.

✓ **Comorbidités :**

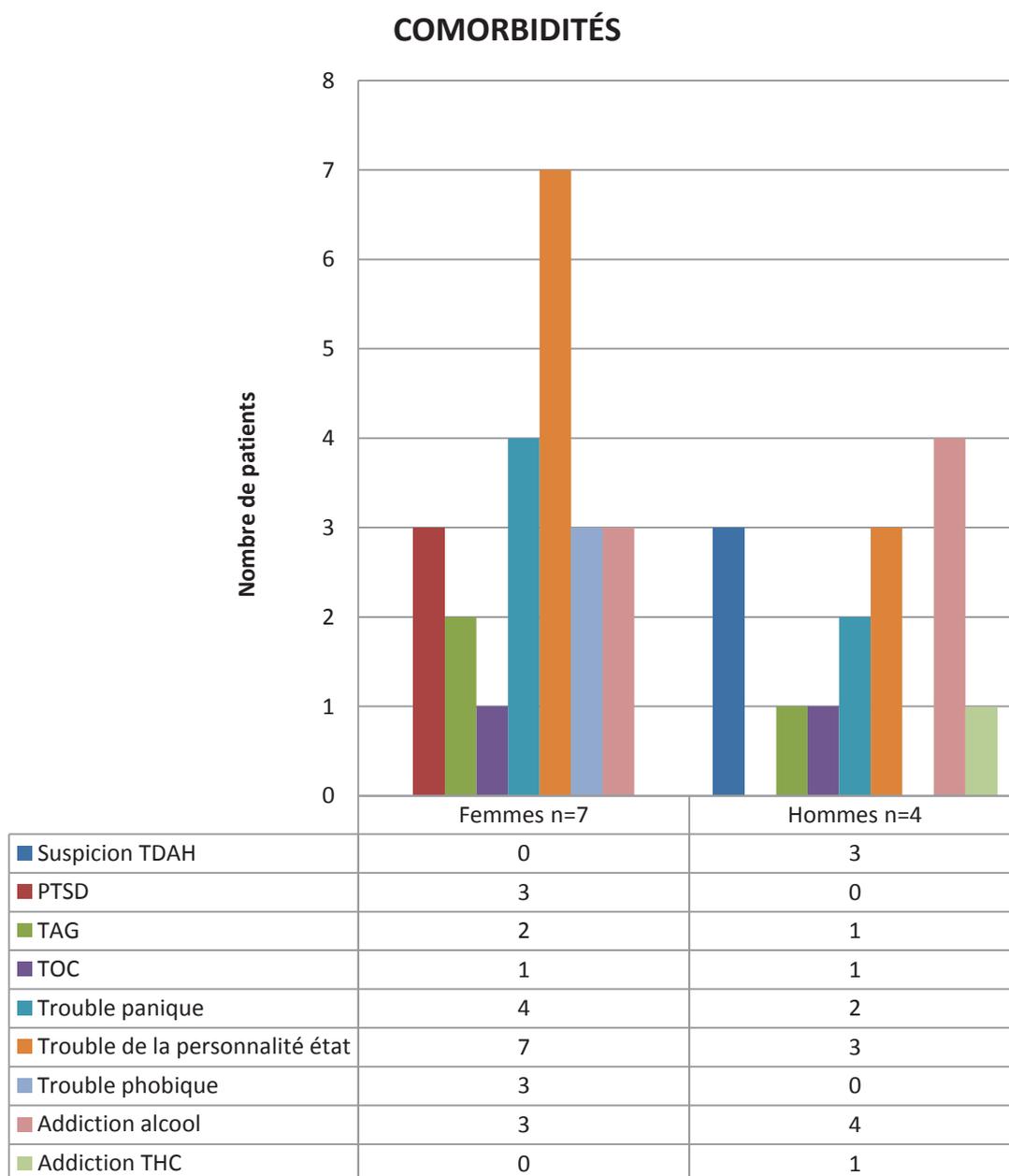
Le poids des comorbidités est important avec des traits de personnalités pathologiques retrouvés dans tous les cas. Une personnalité prémorbide état, caractérisée selon le SCID2 est retrouvée chez 10 patients soit dans 90 % des cas.

Par ailleurs, on retrouve un trouble anxieux caractérisé chez 8 patients soit dans 73 % des cas.

On retrouve en premier le trouble panique (6/11) suivi du TOC (2/11) et du TAG (3/11) ainsi que du trouble phobique (3/11).

Une suspicion de TDAH tout comme les antécédents de stress post traumatique étaient évoqués pour 3 patients soit dans 27 % des cas.

Les conduites addictives concernent 64 % des patients (7/11) et sont en lien avec l'alcool pour 7 patients et avec le THC pour 1 patient.

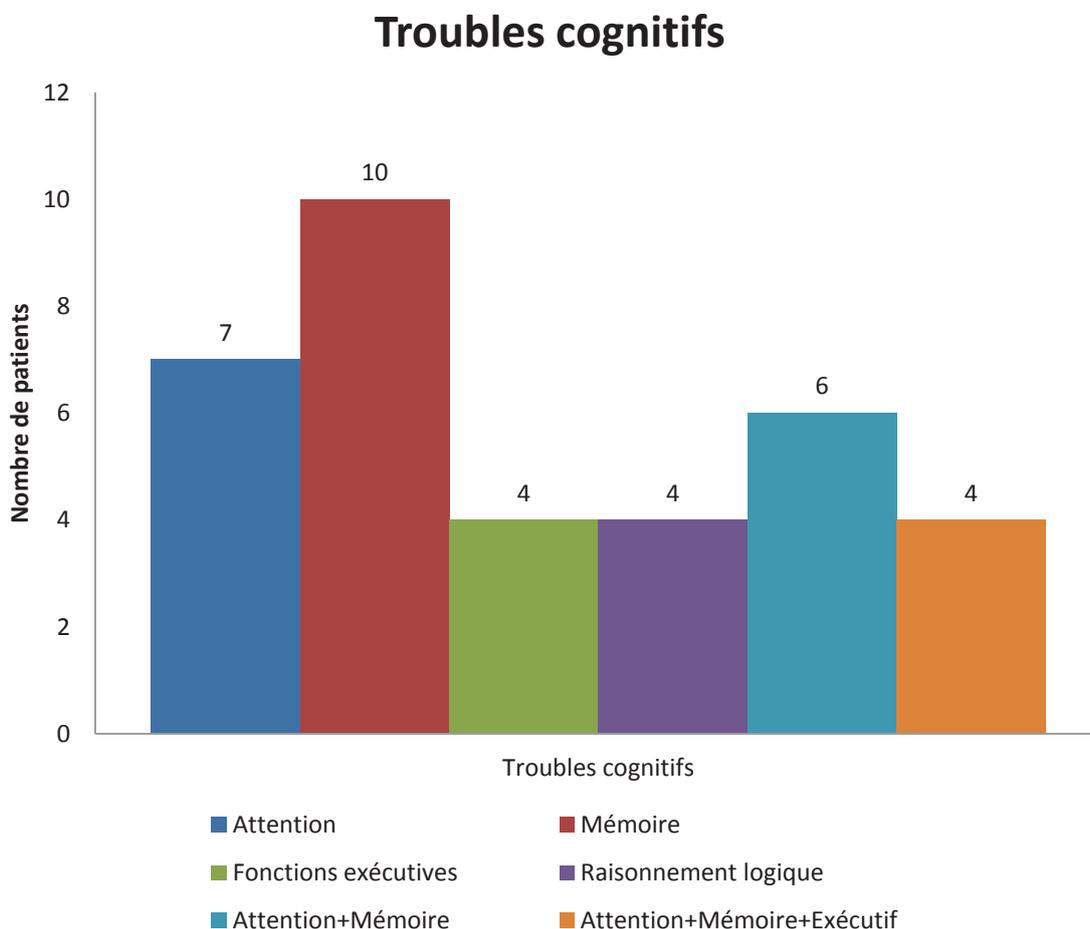


✓ Troubles cognitifs :

On observe chez tous les patients un fonctionnement cognitif fragile.

Les perturbations mnésiques sont particulièrement représentées (10/11) puis les perturbations attentionnelles (7/11). Les deux perturbations sont retrouvées pour 6 patients. Les troubles exécutifs et des anomalies du raisonnement logique ont été retrouvés chez 4 patients.

La remédiation cognitive a été retenue pour cinq des patients. Un patient avait bénéficié du programme à 6 mois du BDP.



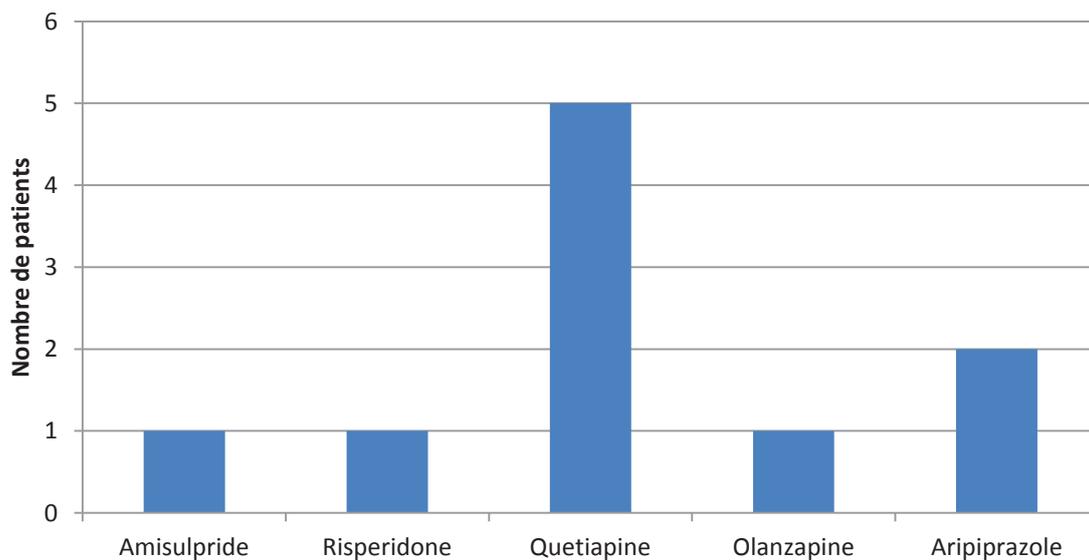
6.3. Caractéristiques thérapeutiques :

Le schéma privilégié de traitement est la monothérapie par APA (6/11) ou Lithium (1/11) soit 63 % des cas.

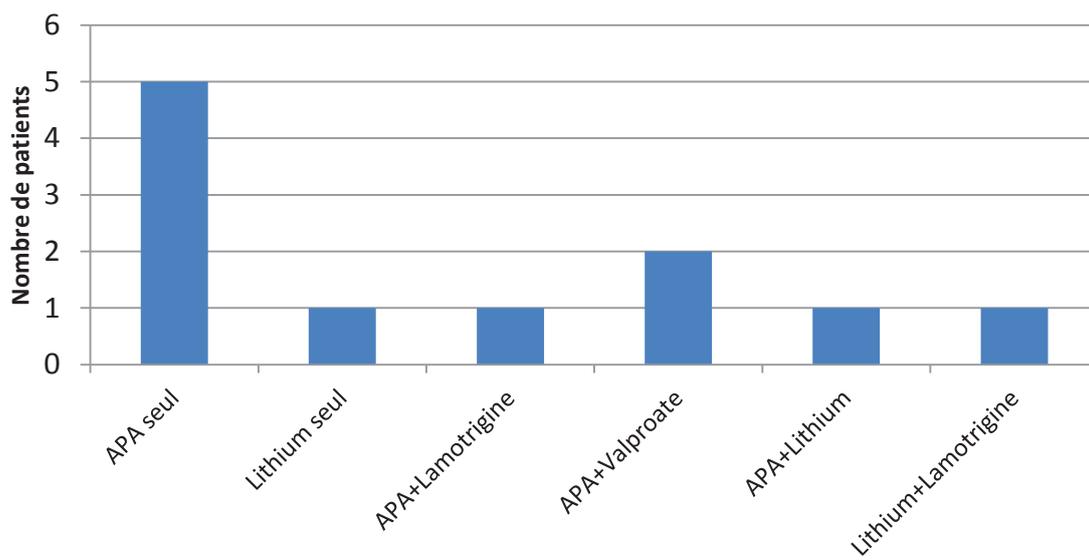
Les autres patients bénéficient d'une bithérapie dont 4 par APA+TR et 1 par lithium+TR.

Sur 6 des patients qui bénéficiaient d'un traitement AD, seuls 2 ont poursuivi celui-ci en combinaison avec un APA et à posologie faible.

Traitement par APA



Traitement



VII - CONCLUSION

VII – CONCLUSION

La revue de la littérature confirme l'importance d'une prise en charge thérapeutique précoce afin de limiter les conséquences de la maladie bipolaire, en particulier les périodes d'invalidité et ses répercussions sur le plan social et professionnel.

La prise en compte des comorbidités et des troubles cognitifs associés à la pathologie est déterminante dans le processus de soin car elle permet de déterminer une prise en charge individualisée.

En pratique, il apparaît à travers l'étude des cas cliniques une difficulté à poser de façon formelle un diagnostic catégoriel malgré l'évolution de la nosographie psychiatrique. Il semble donc raisonnable de proposer une orientation diagnostique permettant de définir un programme de soin ciblé et adapté aux ressources du patient. Le BDP dans le cadre du TB est un outil intéressant pour la prise en charge initiale des patients particulièrement quand la présentation clinique est atypique.

Le BDP permet de faciliter l'analyse du rapport bénéfice-risque dans le choix des traitements médicamenteux et de favoriser l'interaction et le dialogue entre les différents intervenants.

L'étude descriptive de la population permet de pointer le poids important des comorbidités associées au trouble bipolaire, en particulier les troubles anxieux, les troubles de la personnalité et les conduites addictives.

Les limites du BDP sont en lien avec la disponibilité du patient et des intervenants et la nécessité de réaliser le bilan durant une période de stabilité des symptômes.

Le BDP tel qu'il est présenté dans ce travail fait l'objet d'une évolution constante en fonction des recommandations et consensus de bonne pratique et de l'évolution de la nosographie, en particulier l'édition récente du DSM5.

BIBLIOGRAPHIE

Clinical characteristics of depressed outpatients previously overdiagnosed with bipolar disorder Original Research Article Comprehensive Psychiatry, Volume 51, Issue 2, March–April 2010, Pages 99-105 Mark Zimmermann, Camilo J. Ruggero, Iwona Chelminski, Diane Young

Shinjiro Goto, Takeshi Terao, Nobuhiko Hoaki, Yumei Wang, Cyclothymic and hyperthymic temperaments may predict bipolarity in major depressive disorder: A supportive evidence for bipolar II/2 and IV, Journal of Affective Disorders, Volume 129, Issues 1–3, March 2011, Pages 34-38, ISSN 0165-0327

Suzanne Renaud et Jacques Cloutier « Difficultés conceptuelles des troubles de personnalité » Santé mentale au Québec, vol. 24, n° 1, 1999, p. 245-271.

A.M. Nivoli, F. Colom, A. Murru, I. Pacchiarotti, P. Castro-Loli, A. Gonzalez-Pinto *et al.* New treatment guidelines for acute bipolar depression: a systematic review, J Affect Disord, 129 (1–3) (2011), pp. 14–26

P.M. Llorca, P. Courtet, P. Martin, M. Abbar, C. Gay, J.A. Meynard *et al.*, French Association of Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology. Formalized Recommendations of Experts for screening and management of bipolar disorder, Encéphale, 36 (Suppl. 4) (2010), pp. S86–S102

Ludovic Samalin, Sebastien Guillaume, Philippe Courtet, Mocrane Abbar, Sylvie Lancrenon, Pierre-Michel Llorca, Methodological differences between pharmacological treatment guidelines for bipolar disorder: what to do for the clinicians?, Comprehensive Psychiatry, Volume 54, Issue 4, May 2013, Pages 309-320

Haute Autorité de Santé - ALD n° 23 – Troubles bipolaires
http://www.hassante.fr/portail/jcms/c_849818/fr/ald-n-23-troubles-bipolaires

WFSBP Treatment Guidelines; Maintenance treatment of bipolar disorders (2013), Treatment of acute mania (2009), <http://www.wfsbp.org/activities/wfsbp-treatment-guidelines.html>

Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International - Society for Bipolar Disorders (ISBD), collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder:

Practice Guideline for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder Second Edition,
<http://psychiatryonline.org/content.aspx?bookid=28§ionid=1669577>

Nick Craddock and Michael J. Owen, The beginning of the end for the Kraepelinian The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy, British Journal of Psychiatry (2005), 186, 364-366

Kupfer DJ: The increasing medical burden in bipolar disorder (commentary). JAMA 293:2528-2530, 2005
Kupfer DJ: The increasing medical burden in bipolar disorder (commentary). JAMA 293:2528-2530, 2005

Frank Bellivier, Déficits cognitifs des troubles bipolaires : repérage et prise en charge, L'Encéphale, Volume 38, Supplement 4, December 2012, Pages S151-S154, ISSN 0013-7006

Benjamin S. McKenna, Lisa T. Eyler, Overlapping prefrontal systems involved in cognitive and emotional processing in euthymic bipolar disorder and following sleep deprivation: A review of functional neuroimaging studies, Clinical Psychology Review, Volume 32, Issue 7, November 2012, Pages 650-663, ISSN 0272-7358

Ana García-Blanco, Ladislao Salmerón, Manuel Perea, Lorenzo Livianos, Attentional biases toward emotional images in the different episodes of bipolar disorder: An eye-tracking study, Psychiatry Research, Available online 3 January 2014, ISSN 0165-1781.

Clark et al., 2002, L. Clark, S.D. Iversen, G.M. Goodwin, Sustained attention deficit in bipolar disorder, The British Journal of Psychiatry, 180 (4) (2002), pp. 313–319

N. Besnier, Trouble bipolaire et trouble déficit d'attention avec hyperactivité, Annales Médico-

- psychologiques, revue psychiatrique, Volume 167, Issue 10, December 2009, Pages 810-813, ISSN 0003-4487
- H.M. Lyon, M. Startup, R.P. Bentall, Social cognition and the manic defense: attributions, selective attention, and self-schema in bipolar affective disorder, *Journal of Abnormal Psychology*, 108 (1999), pp. 273–282
- G.H. Bower, Mood and memory, *American Psychologist*, 36 (1981), pp. 129–148
- G.S. Malhi, B. Ivanovski, V. Szekeres, A. Olley, Bipolar disorder: it's all in your mind. The neuropsychological profile of a biological disorder, *Canadian Journal of Psychiatry*, 49 (2004), pp. 813–81
- M.L. Phillips, C.D. Ladouceur, W.C. Drevets, A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder, *Molecular Psychiatry*, 13 (2008), pp. 833–857
- P. Gorwood, E. Corruble, B. Falissard, G.M. Goodwin, Toxic effects of depression on brain function: impairment of delayed recall and the cumulative length of depressive disorder in a large sample of depressed outpatients, *American Journal of Psychiatry*, 165 (2008), pp. 731–739
- Kerr, N., Dunbar, R.I., Bentall, R.P., 2003. Theory of mind deficits in bipolar affective disorder. *J Affect Disord* 73, 253–259.
- Inoue, Y., Tonooka, Y., Yamada, K., Kanba, S., 2004. Deficiency of theory of mind in patients with remitted mood disorder. *J Affect Disord* 82, 403–409
- Inoue, Y., Yamada, K., Kanba, S., 2006b. Deficit in theory of mind is a risk for relapse of major depression. *J Affect Disord* 95, 125–127.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID). New York: New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research; 1995.
- Y. Le Strat, N. Ramoz, P. Gorwood, Troubles de l'humeur et rythmes biologiques, *Annales Pharmaceutiques Françaises*, Volume 66, Issue 3, June 2008, Pages 169-174, ISSN 0003-4509
- Partonen T, Treutlein J, Alpmann A, Frank J, Johansson C, Depner M, et al. Three circadian Clock genes *Per2*, *Arntl*, and *Npas2* contribute to winter depression. *Ann Med* 2007;39(3):229–38.
- Cerebral blood flow in bipolar disorder measured with PET: I trait effects at rest and after mood induction *European Psychiatry*, Volume 17, Supplement 1, May 2002, Page 113 S. Krüger, K. Goldapple, D. Kennedy, H.S. Mayberg.
- Functional connectivity between ventral prefrontal cortex and amygdala at low frequency in the resting state in bipolar disorder *Psychiatry Research: Neuroimaging*, Volume 182, Issue 3, 30 June 2010, Pages 207–210 Lara G. Chepenik, Mariella Raffo, Michelle Hampson, Cheryl Lacadie, Fei Wang, Monique M. Jones, Brian Pittman, Pawel Skudlarski, Hilary P. Blumberg.
- A multicenter tractography study of structural connectivity in bipolar disorder and effects of psychotic features *European Psychiatry*, Volume 28, Supplement 1, 2013, Page 1 S. Sarrazin, C. Poupon, J. Linke, M. Wessa, M. Phillips, M. Delavest, A. Versace, J. Almeida, P. Guevara, D. Duclap, E. Duchesnay, J.-F. Mangin, K. Le Dudal, C. Daban, N. Hamdani, M.-A. D'Albis, M. Leboyer, J. Houenou.
- A. Fagiolini, E. Frank, J.A. Scott, S. Turkin, D.J. Kupfer - Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians - *Bipolar Disorder*, 7 (2005), pp. 424–430
- Faith Dickerson, Cassie Stallings, Andrea Origoni, Crystal Vaughan, Sunil Khushalani, Robert Yolken, Elevated C-reactive protein and cognitive deficits in individuals with bipolar disorder, *Journal of Affective Disorders*, Volume 150, Issue 2, 5 September 2013, Pages 456-459, ISSN 0165-
- Tayfun Turan, Cengiz Uysal, Akif Asdemir, Eser Kılıç, May oxytocin be a trait marker for bipolar disorder?, *Psychoneuroendocrinology*, Volume 38, Issue 12, December 2013, Pages 2890-2896, ISSN 0306-4530,

Vinay Narasimha Krishna, Ravish Thunga, B. Unnikrishnan, Tanuj Kanchan, Mario Joseph Bukelo, Rajesh Kumar Mehta, Anand Venugopal, Association between bipolar affective disorder and thyroid dysfunction, *Asian Journal of Psychiatry*, Volume 6, Issue 1, February 2013, Pages 42-45, ISSN 1876-2018.

J.H. Barnett, J.W. Smoller - The genetics of bipolar disorder - *Neuroscience*, 164 (2009), pp. 331–343.

J. Huang, R.H. Perlis, P.H. Lee, A.J. Rush, M. Fava, G.S. Sachs *et al.* Cross-disorder genomewide analysis of schizophrenia, bipolar disorder, and depression - *Am J Psychiatry*, 167 (2010), pp. 1254–1263.

Meta-analysis confirms a functional polymorphism (5-HTTLPR) in the serotonin transporter gene conferring risk of bipolar disorder in European populations - *Neuroscience Letters*, Volume 549, 9 August 2013, Pages 191-196 Hong-yan Jiang, Fei Qiao, Xiu-feng Xu, Yuan Yang, Yan Bai, Ling-ling Jiang.

Y. Li, Q. Zhao, Z. Zhang, P. Wang, R. Che, W. Tang *et al.* Association study between RGS4 and bipolar disorder in the Chinese Han population - *Psychiatr Genet*, 20 (2010), pp. 130–132

J.-A. Micoulaud Franchi, P.-A. Geoffroy, J. Vion-Dury, C. Balzani, R. Belzeaux, M. Maurel, M. Cermolacce, E. Fakra, J.-M. Azorin, Épisodes dépressifs mixtes : clinique et biomarqueurs neurophysiologiques, *L'Encéphale*, Volume 39, Supplement 3, December 2013, Pages 149-156, ISSN 0013-7006.

Pierre Alexis Geoffroy, Carole Boudebese, Frank Bellivier, Mohamed Lajnef, Chantal Henry, Marion Leboyer, Jan Scott, Bruno Etain, Sleep in remitted bipolar disorder: A naturalistic case-control study using actigraphy, *Journal of Affective Disorders*, Volume 158, April 2014, Pages 1-7, ISSN 0165-0327

Judd *et al.* ; *Arch Gen Psychiatry*, 2002 ; 59 : 530-7.

Judd *et al.* ; *Arch Gen Psychiatry*, 2003 ; 60 : 261-9.

P.A. Geoffroy, M. Leboyer, J. Scott, Prédire le trouble bipolaire : que pouvons-nous apprendre des études prospectives de cohortes , *L'Encéphale*, Available online 3 October 2013, ISSN 0013-7006,

M. Nordentoft, P.B. Mortensen, C.B. Pedersen, Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder, *Arch Gen Psychiatry*, 68 (2011), pp. 1058–1064

Cipriani, K. Hawton, S. Stockton, J.R. Geddes, Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis, *BMJ*, 346 (2013), p. f3646

Frederic Marmol, Lithium: Bipolar disorder and neurodegenerative diseases Possible cellular mechanisms of the therapeutic effects of lithium, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, Volume 32, Issue 8, 12 December 2008, Pages 1761-1771, ISSN 0278-5846.

Jakob A. Shimshoni, Mireille Basselin, Lei O. Li, Rosalind A. Coleman, Stanley I. Rapoport, Hiren R. Modi, Valproate uncompetitively inhibits arachidonic acid acylation by rat acyl-CoA synthetase 4: Relevance to valproate's efficacy against bipolar disorder, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, Volume 1811, Issue 3, March 2011, Pages 163-169, ISSN 1388-1981

Calabrese Jr, Kasper S, Johnson G *et al.* International Consensus Group on Bipolar I Depression Treatment Guidelines. *J Clin Psychiatry* 2004 ; 65 (4) : 571-9.

Terence A. Ketter, John O. Brooks, Jennifer C. Hoblyn, Laurel M. Champion, Jennifer Y. Nam, Jenifer L. Culver, Wendy K. Marsh, Julie C. Bonner, Effectiveness of lamotrigine in bipolar disorder in a clinical setting, *Journal of Psychiatric Research*, Volume 43, Issue 1, November 2008, Pages 13-23, ISSN 0022-3956,

Henry A. Nasrallah, Terence A. Ketter, Amir H. Kalali, Carbamazepine and valproate for the treatment of bipolar disorder: a review of the literature, *Journal of Affective Disorders*, Volume 95, Issues 1–3, October 2006, Pages 69-78, ISSN 0165-0327

American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002 ; 159 (s4) : 1-50.

Llorca PM, Courtet P, Martin P *et al.* Screening and management of bipolar disorders : results. L'Encéphale 2010;36:S86-102.

Marcus T. Silva, Ivan R. Zimmermann, Tais F. Galvao, Mauricio G. Pereira, Olanzapine plus fluoxetine for bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis, *Journal of Affective Disorders*, Volume 146, Issue 3, 25 April 2013, Pages 310-318, ISSN 0165-0327,

Mirabel- Sarron C, Sala L, Siobud- Dorrocant E, et al. MBCT dose effect on dysfunctional attitudes in bipolar I patients, 2011 Soumis.

Swartz HA, Frank E. Psychotherapy for bipolar depression:a phase specific treatment strategy? *Bipolar Disord* 2001;3:11- 22.

Mirabel- Sarron C, Provencher M. Les thérapies comportementales et cognitives et troubles bipolaires. In :Les troubles bipolaires. Paris : Ed. Lavoisier; Sous presse.

Lam D, Jones S, Hayward P. Cognitive therapy for bipolar disorder: a therapist's guide to concept. *Methods and practice*.New York: Ed Wiley; 1999.

Miklowitz DJ, et al. Family-focused treatment of bipolar disorder: 1-year effects of a psychoeducational program in conjunction with pharmacotherapy. *Biol Psychiatry* 2000;48:582–92.

Colom F, 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;60:402–7.

Martinez-Aran A, et al. Functional remediation for bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2011;7:112–6

Vanessa Milhiet, Liova Yon, Frank Bellivier, Traitements non pharmacologiques des troubles bipolaires, *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, Volume 170, Issue 9, November 2012, Pages 667-673, ISSN 0003-4487

Wu JC, et al. Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2009;66:298–301.

Sermin Kesebir, Elif Tatlıdil Yaylacı, Özgür Süner, Bülent Kadri Gültekin, Uric acid levels may be a biological marker for the differentiation of unipolar and bipolar disorder: The role of affective temperament, *Journal of Affective Disorders*, Volume 165, 20 August 2014, Pages 131-134, ISSN 0165-0327

Rodrigo Machado-Vieira, Jair C. Soares, Diogo R. Lara et al "A double-blind, Randomized, Placebo-Controlled 4-Week Study on the Efficacy and Safety of the Purinergic Agents Allopurinol and Dipyridamole Adjunctive to Lithium in Acute Bipolar Mania"Publié dans *J Clin Psychiatry*. 2008 August ; 69(8): 1237/1245.

ANNEXE

	Evidence-based guidelines					Consensus-based guidelines	
	NICE	BAP	WFSBP	NHRMC	CANMAT	AFBPN	ICG
Categories/levels of evidence or method to obtain consensus for first-line treatment	Level I (++, +, -): Meta-analysis, systematic reviews of RCTs or RCTs (with very low to high risk of bias)	Level I: Meta-analysis of RCTs, at least 1 large, good quality, RCT or replicated, smaller RCTs	Category A: 2 or more positive RCTs-DB with placebo and 1 or more positive RCT with active comparator negative studies must be outweighed by at least 2 more positive studies or meta-analysis with placebo or active comparator	Level I: Systematic review of all relevant RCTs Level II: 1 or more properly designed RCT	Level I: Meta-analysis or replicated RCTs with placebo Level 2: 1 or more RCTs with placebo or active comparator	A categorical of first-line was designed if at least 50% of the experts rated a treatment as 7-9 range on a 9-points scale. The range 7-9 was rated by expert when treatment was extremely or usually appropriate	Category I: Evidence of efficacy in RCTs with placebo in treatment of acute bipolar depression and long-term treatment for both poles of illness <i>Method to obtain consensus</i> from a group of international experts was not presented
Initial first-line treatment during a manic episode	Discontinue AD Monotherapy: - Severe: SGAs, ECT - Not severe: Li, VPA	Discontinue AD Monotherapy: - Severe: SGAs, VPA - Not severe: Li, AC (VPA, CBZ), SGAs	Discontinue AD Monotherapy: Li, AC (VPA, CBZ), SGAs (ARP, ASN, QTP, OLZ, RSP, ZPD), HAL	Discontinue AD Monotherapy: Li, VPA, SGAs (ARP, QTP, OLZ, RSP, ZPD) Combination: Li/VPA + SGAs	Discontinue AD Monotherapy: Li, VPA, SGAs (ARP, QTP, QTP xt, OLZ, RSP, ZPD) Combination: Li/VPA + SGAs (ARP, QTP, OLZ, RSP)	Discontinue AD Monotherapy: Li, AC (VPA, VPM), SGAs (ARP, OLZ, RSP)*, HAL, ECT Combination: Li/VPA + SGAs, Li + AC (VPA, VPM)	No RG (not the purpose of the guideline)
Initial first-line treatment during a bipolar depressive episode	Monotherapy Li, AC, SGAs « First choice medication » Monotherapy: - Severe: ECT Combination: - Severe/moderate: Li/AC/SGAs +SSRI, Li/AC + QTP, + LMT	Monotherapy: - Severe: ECT - Moderate/mild: QTP, LMT Combination: - Moderate: Li/VPA/SGAs + SSRI	Monotherapy: QTP Insufficient level of evidence to use combination MS + SSRI in first line	Combination Li/VPA + SGAs possible use as first line treatment Monotherapy: Li, LMT, SGAs (OLZ, QTP)	Monotherapy: Li, LMT, QTP Combination: Li/VPA + SSRI OLZ+ bupropion Li + VPA	Monotherapy: LMT*, ECT Combination: Li/AC/SGAs + SSRI	Monotherapy: Li, LMT, QTP
Initial first-line treatment during a mixed state	Discontinue AD Consider treating patients as if they had an acute manic episode	Discontinue AD No RG (cited VPA, CBZ, OLZ, RSP, ARI, ZPD)	Discontinue AD VPA, OLZ, OFC, VPA+OLZ	Discontinue AD No RG (cited VPA, CBZ, SGAs, ECT)	Discontinue AD VPA, SGAs (ARP, OLZ, RSP), Li/VPA + SGAs	No RG (not the purpose of the guideline)	No RG (not the purpose of the guideline)

Abbreviations: AC, anticonvulsants; AD, antidepressants; ARP, aripiprazole; ASN, asenapine; CBZ, carbamazepine; ECT, electroconvulsive therapy; HAL, haloperidol; Li, lithium; LMT, lamotrigine; OLZ, olanzapine; QTP, quetiapine; RCT, randomized controlled trial; RG, recommendation grade; RSP, risperidone; SGA, second-generation antipsychotic; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; VPA, valproate; VPM, valpromide; ZPD, ziprasidone. * QTP was not available in France when guideline was developed.

Source: Ludovic Samalin, Sebastien Guillaume, Philippe Courtet, Mocrane Abbar, Sylvie Lancrenon, Pierre-Michel Llorca, Methodological differences between pharmacological treatment guidelines for bipolar disorder: what to do for the clinicians?, Comprehensive Psychiatry, Volume 54, Issue 4, May 2013, Pages 309-320, ISSN 0010-440X.

SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence de mes Maîtres de cette faculté,
De mes chers condisciples
Et devant l'effigie d'Hippocrate,
Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
Et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
Et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.
Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe,
Ma langue taira les secrets qui me seront confiés
Et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que les considérations
De religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale
Viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

Je garderai le secret absolu de la vie humaine.

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes
Connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
Je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

