



HAL
open science

Évolution des symptômes anxieux lors des épisodes thymiques et de leur traitement

Marie Groulier

► **To cite this version:**

Marie Groulier. Évolution des symptômes anxieux lors des épisodes thymiques et de leur traitement. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01301524

HAL Id: dumas-01301524

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01301524>

Submitted on 12 Apr 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2016

Thèse n°3011

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
Présentée et soutenue publiquement
Par **Marie GROULIER**
Née le 26 Septembre 1984 à Bordeaux
Le **23 Mars 2016**

**ÉVOLUTION DES SYMPTÔMES ANXIEUX
LORS DES ÉPISODES THYMIQUES ET DE LEUR TRAITEMENT**

Directrice de thèse

Madame le Professeur Marie TOURNIER

Membres du jury

Madame le Professeur Hélène VERDOUX	Présidente
Monsieur le Professeur Manuel BOUVARD	Juge
Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE	Juge
Monsieur le Docteur Alain DESAGE	Juge
Monsieur le Docteur Jean-Marie BONNIN	Rapporteur

REMERCIEMENTS

À ma famille

À mon mari, Allan, merci pour ta patience et ton indéfectible soutien depuis bientôt dix ans.

À notre petite fille Louise qui grandit si vite et qui nous émerveille chaque jour.

À mon père et à ma mère, merci pour votre générosité et votre amour.

À Pauline, ma sœur, et Brice, mon frère. A Bruno, à Livia.

À Paméla et Bertrand, pour tous ces bons moments.

À mes neveux : Oscar, Inès et Victoire.

À mon grand-père, qui m'a donné l'envie de devenir médecin et m'a transmis sa passion.

À la mémoire de mon autre grand-père. À la mémoire de mon oncle.

À mes grands-mères, pour leur affection.

À mes amis

À mes amies : Aurélie, Clémence, et Bérénice, avec qui j'ai débuté puis suivi mes études de médecine jusqu'à l'internat, avec les hauts et les bas que l'on a traversé.

À mes amis : Amaïa, Adeline, JB, Arnaud, Annaël, Anaïs et Loïc.

À mes rencontres d'internat : Alice, Laurie et Camille. Merci pour tous les bons moments passés ensemble, au travail et en dehors. A Nico, Ali, et Nadège. A Didier, Marine, Camille, Manue et Maïté pour tous ces moments partagés au sein de l'association.

À mes co-internes, je suis ravie d'avoir partagé ces semestres avec vous : Alice, Julian, Orianne, Antoine, Clarissa et Marion.

À tous ceux qui ont participé à ma formation

Merci au Dr Al Joborry et au Dr Régis pour m'avoir guidée et m'avoir tant appris pendant ce premier semestre. Merci aussi pour votre bienveillance et cette ambiance chaleureuse. Merci de la confiance que vous me témoignez en m'intégrant dans votre équipe de travail.

Merci au Dr Glenisson.

Merci à l'équipe de pédopsychiatrie du CSMI de Pauillac, du CSMI de Bordeaux Nord et à celle du CRA, pour votre bienveillance. Merci au Dr Bachollet que j'ai tant apprécié par sa bienveillance et son expérience clinique auprès des enfants.

Merci à l'équipe de Carreire 2, je ne vous oublierai jamais.

Merci au Dr Hostache et au Dr Iribarnegaray.

Merci à l'équipe de Carreire 3. Merci à l'équipe du CMP Villemeur et de l'HAD.

Merci au Dr Vergnolles et au Dr Emerit.

Merci au Dr Desage, au Dr Jutant et au Dr Bourdil, pour m'avoir tant appris. Vous êtes pour moi des modèles de savoir, de pédagogie et d'humilité.

À LA PRESIDENTE DU JURY

Madame le Professeur Hélène VERDOUX

Professeur des Universités

Docteur en Epidémiologie

Praticien hospitalier

Coordinatrice du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Psychiatrie

Chef de pôle Universitaire de Psychiatrie adulte au sein du centre hospitalier Charles Perrens

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury de cette thèse.

J'ai eu la chance de pouvoir intégrer le service que vous dirigez dès mon deuxième semestre. J'ai ainsi pu bénéficier tout au long de mon internat de votre grande expérience et de vos conseils. Je vous suis très reconnaissante d'avoir mis à ma disposition la richesse de votre savoir et la pertinence de votre sens clinique.

Veillez trouver ici le témoignage de mon très grand respect et de ma sincère reconnaissance.

AU RAPPORTEUR

Monsieur le Docteur Jean-Marie BONNIN

Docteur en médecine, psychiatrie

Vous nous avez fait l'honneur d'être le rapporteur de cette thèse. Je vous exprime toute ma gratitude et toute ma reconnaissance d'avoir accepté d'être le rapporteur de ce travail.

Veillez recevoir ici l'expression de mes sincères remerciements.

AUX MEMBRES DU JURY

Monsieur le Professeur Manuel BOUVARD

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Chef du service de Pédopsychiatrie au sein du Centre Hospitalier Charles Perrens

Je suis très honorée que vous ayez accepté de juger ce travail. Au cours de mes deux stages de pédopsychiatrie au sein de votre pôle j'ai pu bénéficier de votre enseignement et de votre grande expérience clinique.

Veillez trouver ici le témoignage de ma sincère et respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Docteur en Epidémiologie

Chef du service du Centre de Référence Régional des Pathologies Anxieuses et de la Dépression du centre hospitalier Charles Perrens

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Bien que n'ayant pas eu la chance de travailler à vos côtés, je pense que votre expérience et vos connaissances apporteront un éclairage certain sur mon travail.

Monsieur le Docteur Alain DESAGE

Docteur en médecine, Psychiatrie

Praticien Hospitalier

Responsable de l'unité Lescure 1

Pôle 3-4-7 au sein du Centre Hospitalier Charles Perrens

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. J'ai eu la chance de travailler avec toi durant mon dernier semestre et d'avoir pu profiter de tes compétences professionnelles qui ont contribué à enrichir mes connaissances. J'ai su apprécier ta gentillesse, ton humilité et ta bonne humeur.

Sois assuré de ma gratitude et ma reconnaissance.

À NOTRE DIRECTRICE DE THESE

Madame le Professeur Marie TOURNIER

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Responsable de l'unité Carreire 3

Pôle 5-6 au sein du Centre Hospitalier Charles Perrens

Je te remercie de la confiance que tu m'as accordée en acceptant de diriger ce travail de thèse. Ta patience, ton soutien et tes conseils m'ont permis de réaliser ce travail sereinement.

Tu trouveras ici l'expression de ma gratitude et toute ma reconnaissance.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	13
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE.....	15
1. LES EMOTIONS ET L'ANXIETE	15
1.1 Les émotions.....	15
1.1.1 Définition.....	15
1.1.2 Théories neurobiologiques des émotions.....	16
1.1.2.1 La théorie de Cannon.....	16
1.1.2.2 La théorie de Papez.....	16
1.1.2.3 La théorie de MacLean.....	17
1.1.2.4 La théorie de Ledoux.....	18
1.1.3 Approche cognitive des émotions.....	18
1.2 L'anxiété.....	18
1.2.1 Définition.....	18
1.2.2 Modèles biologiques de l'anxiété.....	19
1.2.2.1 Modèle de Hans Selye.....	19
1.2.2.2 Modèle de Walter Cannon.....	19
1.2.2.3 La théorie de Gray.....	20
1.2.2.4 Modèle actuel de la réaction au stress.....	20
1.2.3 Modèles cognitifs et comportementaux de l'anxiété.....	21
1.2.3.1 Le conditionnement d'Ivan Pavlov.....	21
1.2.3.2 Le conditionnement de Burrus Skinner.....	21
2. NOSOGRAPHIE ACTUELLE DES TROUBLES ANXIEUX	22
2.1 Les Troubles anxieux.....	22
2.1.1 Le trouble panique et l'agoraphobie.....	22
2.1.1.1 Trouble panique et attaques de panique.....	23
2.1.1.2 Agoraphobie.....	24
2.1.2 Les phobies spécifiques.....	24
2.1.3 Le trouble anxiété sociale (TAS).....	24
2.1.4 Le trouble anxiété de séparation et le mutisme sélectif.....	25
2.1.5 Le trouble anxiété généralisée (TAG).....	26
2.2 Les troubles obsessionnels-compulsifs (TOC) et apparentés.....	26
2.2.1 Critères diagnostiques du TOC.....	26
2.2.2 Les nouveaux troubles.....	27
2.2.2.1 Le trouble d'accumulation compulsive.....	27
2.2.2.2 Le trouble d'excoriation compulsive.....	28
2.2.3 Les troubles qui ont changé de catégorie.....	28
2.2.3.1 Obsession d'une dysmorphie corporelle.....	28
2.2.3.2 La trichotillomanie.....	28
2.2.4 Autres TOC et troubles connexes spécifiés et non spécifiés.....	28
2.3 Les troubles liés à des traumatismes ou à des facteurs de stress.....	29

2.3.1 Le trouble de stress post-traumatique (TSPT).....	29
2.3.2 L'Etat de stress aigu (ESA).....	31
3. NOSOGRAPHIE ACTUELLE DU TROUBLE BIPOLAIRE.....	31
3.1 Critères diagnostiques du trouble bipolaire.....	31
3.2 Les spécificateurs.....	31
4. COMORBIDITE TROUBLE BIPOLAIRE ET TROUBLES ANXIEUX.....	32
4.1 Prévalence de la comorbidité.....	32
4.1.1 Les troubles anxieux.....	32
4.1.1.1 Variation de la prévalence des troubles anxieux dans le trouble bipolaire en fonction de l'âge	34
4.1.1.2 Variation de la prévalence des troubles anxieux dans le trouble bipolaire en fonction du sexe	34
4.1.1.3 Variation de la prévalence des troubles anxieux dans le trouble bipolaire en fonction du type de trouble bipolaire.....	35
4.1.2 Le trouble panique.....	36
4.1.3 TAS.....	37
4.1.4 TOC.....	37
4.1.5 TSPT.....	38
4.1.6 TAG.....	39
4.2 Étiopathogénie.....	39
4.3 Impact clinique et pronostique des troubles anxieux sur le trouble bipolaire.....	41
4.3.1 Âge précoce d'apparition de la maladie bipolaire.....	41
4.3.2 Plus grande sévérité des épisodes thymiques.....	42
4.3.3 Modification de l'expression et de l'évolution du trouble bipolaire.....	42
4.3.4 Risque suicidaire accru.....	43
4.3.5 Altération du fonctionnement psychosocial et de la qualité de vie.....	44
4.3.6 Résistance au traitement.....	44
4.3.7 Comorbidités addictives.....	45
4.4 Impact clinique et pronostique du trouble bipolaire sur les troubles anxieux.....	45
4.4.1 Sur le trouble panique.....	45
4.4.2 Sur le TAS.....	46
4.4.3 Sur le TOC.....	46
4.4.4 Sur le TSPT.....	46
4.4.5 Sur le TAG.....	46
5. ENJEUX THERAPEUTIQUES.....	47
5.1 Tout trouble anxieux.....	47
5.1.1 Traitement des symptômes anxieux comorbides du trouble bipolaire.....	47
5.1.2 Etudes rapportant un impact sur les symptômes anxieux du traitement des épisodes thymiques bipolaires (données indirectes).....	48
5.2 Trouble panique.....	49
5.3 TAS.....	49
5.4 TOC.....	49
5.5 TAG.....	50

5.6 TSPT.....	51
5.7 Les interventions psychothérapeutiques.....	51
5.8 Recommandations.....	51
5.8.1 Recommandations françaises de la prise en charge des troubles anxieux.....	52
5.8.1.1 Prise en charge du trouble panique.....	52
5.8.1.2 Prise en charge du TAS.....	52
5.8.1.3 Prise en charge du TOC.....	53
5.8.1.4 Prise en charge du TAG.....	53
5.8.1.5 Prise en charge du TSPT.....	54
5.8.2 Recommandations françaises de la prise en charge du trouble bipolaire.....	54
5.8.2.1 Traitement des épisodes maniaques.....	54
5.8.2.2 Traitement des épisodes dépressifs.....	55
5.8.3 Recommandations françaises de la prise en charge des troubles anxieux comorbides au trouble bipolaire.....	56
5.8.4 Recommandations internationales de la prise en charge des troubles anxieux comorbides au trouble bipolaire.....	57
DEUXIEME PARTIE : PRESENTATION DE L'ETUDE PERSONNELLE.....	58
1. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	58
2. METHODES.....	58
2.1 Population étudiée.....	58
2.1.1 Recrutement des sujets.....	58
2.1.2 Critères d'inclusion.....	59
2.1.3 Critères d'exclusion.....	59
2.2 Recueil des données.....	59
2.2.1 Modalités de recueil.....	59
2.2.2 L'entretien d'inclusion.....	59
2.2.3 Echelle d'anxiété de Spielberger.....	60
2.2.4 Le MINI.....	61
2.2.5 Echelle de dépression de Montgomery et Asberg.....	62
2.2.6 Echelle de manie de Bech et Rafaelsen.....	62
2.2.7 Evaluations psychométriques des troubles anxieux.....	62
2.2.7.1 Le questionnaire d'attaques de panique de Salkovskis.....	62
2.2.7.2 Le questionnaire des cognitions agoraphobiques de Chambless.....	62
2.2.7.3 L'échelle d'Anxiété Sociale de Liebowitz.....	62
2.2.7.4 La Yale-Brown Obsessive-compulsive Scale (Y-BOCS).....	63
2.2.7.5 La PTSD checklist scale (PCLS).....	63
2.2.7.6 Questionnaire sur les inquiétudes de Penn State.....	63
2.2.8 Les entretiens de suivi.....	64
2.3 Définition des variables.....	64
2.3.1 Caractéristiques sociodémographiques.....	64
2.3.2 Caractéristiques cliniques psychiatriques.....	64
2.4 Méthodes statistiques.....	65

3. RESULTATS	65
3.1 <i>Caractéristiques de l'échantillon</i>	65
3.1.1 Nombre de sujets inclus et caractéristiques sociodémographiques	65
3.1.2 Diagnostics	65
3.1.2.1 Motif d'hospitalisation	65
3.1.2.2 Sévérité de l'épisode thymique	66
3.1.3 Histoire de la maladie	66
3.1.3.1 Polarité du premier épisode thymique	66
3.1.3.2 Nombre d'épisodes thymiques	66
3.1.3.3 Nombre d'hospitalisations antérieures en psychiatrie	66
3.1.3.4 Âge d'apparition des premiers symptômes et âge du diagnostic	67
3.1.3.5 Antécédents de tentatives de suicide	67
3.1.3.6 Historique des traitements	68
3.1.4 Evaluation dimensionnelle de l'anxiété	68
3.1.5 Evaluation catégorielle de l'anxiété	68
3.1.6 Traitement médicamenteux	70
3.1.7 Prévalence des troubles anxieux dans le trouble bipolaire	70
3.1.8 Evaluation de la sévérité des troubles anxieux identifiés	71
3.2 <i>Comparaison des patients présentant un trouble bipolaire avec ou sans trouble anxieux comorbide</i>	72
3.2.1 Type d'épisode thymique	72
Les huit patients présentant un trouble anxieux actuel comorbide souffraient d'une dépression bipolaire avec caractéristiques mixtes. Parmi notre échantillon de patients bipolaires sans trouble anxieux, 8 souffraient de manie (27,59%) et 21 de dépression bipolaire (72,41%)	72
3.2.2 Intensité symptomatique	72
3.2.3 Traitement médicamenteux à l'admission	73
3.2.4 Traitement médicamenteux à la sortie d'hospitalisation	74
3.3 <i>Association entre le niveau d'anxiété et l'état thymique</i>	74
3.4 <i>Association entre le niveau d'anxiété et le traitement psychotrope</i>	75
DISCUSSION	76
1. SYNTHÈSE DES PRINCIPAUX RESULTATS	76
2. INTERPRÉTATION DES DONNÉES	77
3. LIMITES MÉTHODOLOGIQUES	78
CONCLUSION	80
ANNEXES	81
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	83

LISTE DES ABREVIATIONS

APA : American Psychiatric Association

CANMAT : Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments

CIM-10 : Classification internationale des maladies 10^{ème} version

DSM-5 : Manuel Diagnostique et statistique des troubles mentaux 5^{ème} version

ECA : Epidemiologic Catchment Area

ESPT : Etat de stress post-traumatique

HARS : Hamilton Anxiety Rating Scale

HAS: Haute Autorité de Santé

HDRS : Hamilton Rating Scale for Depression

MINI : Mini International Neuropsychiatric Interview

NCS : National Comorbidity Survey

NCS-R : National Comorbidity Survey Replication

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

TAG : Trouble anxieux généralisé

TAS : Trouble anxiété sociale

TCC : thérapie cognitive et comportementale

TOC : Trouble obsessionnel-compulsif

TP : Trouble panique

YMRS : Young Mania Rating Scale

INTRODUCTION

De nombreuses études ont montré la forte prévalence de la comorbidité entre troubles anxieux et troubles dépressifs ; l'étude de la relation entre troubles anxieux et troubles bipolaires est en revanche plus récente.

Les philosophes et les médecins de l'antiquité gréco-romaine avaient déjà distingué l'anxiété des autres affects négatifs et l'avaient identifiée comme un trouble médical (1). Il y a eu, entre l'antiquité classique et la fin du XIX^{ème} siècle un long intervalle durant lequel l'anxiété n'a plus été répertoriée comme une affection distincte. Cependant, des cas typiques d'anxiété ont continué à être décrits, sous des noms différents. Emil Kraepelin, en 1921, s'est beaucoup intéressé à l'anxiété, qu'il définissait comme étant un symptôme prédominant dans le trouble bipolaire (« maladie maniaco-dépressive »). Il fait rapport d'états mixtes qu'il appelle des « manies dépressives ou anxieuses », accompagnés de symptômes anxieux intenses et décrits comme étant une « humeur désespérément anxieuse ». Il décrivait également des aspects anxieux dans la dépression, avec une agitation, une anxiété et une humeur irritable (2).

On retrouve de manière générale une prévalence accrue des pathologies anxieuses chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire au regard des fréquences en population générale. Deux grandes études épidémiologiques, ECA (*Epidemiological Catchment Area Study*) et NCS (*National Comorbidity Survey*) ont montré que les troubles de l'humeur, les troubles anxieux et l'abus de substances sont très largement co-morbides les uns des autres (3). Une étude plus récente du réseau collaboratif de la *Stanley Foundation*, publiée en 2001, a examiné, aux Etats-Unis, la co-morbidité des pathologies survenant au cours de la maladie bipolaire, chez des patients ambulatoires. Celle-ci révèle que 65% des patients présenteront au moins une autre affection psychiatrique, 42% deux affections et 24% trois affections au cours de leur vie. Dans cette même étude, 33% des patients présentaient une affection comorbide actuelle, 13% deux affections et 6% trois affections (4). Les troubles anxieux constituent les pathologies les plus fréquemment retrouvées (43% dans leur ensemble), suivis par l'abus de substances (42% dans leur ensemble) et les troubles du comportement alimentaire (6%) dans le trouble bipolaire. Dans d'autres études, conduites auprès de patients hospitalisés, on retrouve des résultats similaires (5-6).

L'anxiété est une plainte majeure chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire. Le trouble bipolaire est une pathologie chronique au cours de laquelle de nombreux facteurs peuvent péjorer la qualité de vie des patients, comme l'existence de symptômes cliniques inter-critiques sub-syndromiques ou la présence de troubles cognitifs à long terme (7)(8). La

présence de troubles anxieux comorbides fait partie du caractère invalidant des troubles thymiques (9).

Du fait d'une prise en charge qui reste encore aujourd'hui complexe, les troubles anxieux ont une influence majeure sur l'évolution du trouble bipolaire et, par conséquent, sur la qualité de vie des patients.

Dans un premier temps, nous présenterons dans notre travail un historique portant sur les concepts d'émotion et d'anxiété, ainsi que quelques notions de neurobiologie afin de mieux comprendre ces troubles. Nous définirons chaque trouble anxieux caractérisé qui aura retenu notre attention : le trouble panique (TP), le trouble anxiété sociale (TAS), le trouble obsessionnel compulsif (TOC), le trouble anxieux généralisé (TAG) et enfin l'état de stress post-traumatique (ESPT). Nous allons rappeler la nouvelle classification des troubles anxieux, telle que définie dans le DSM-5, et du trouble bipolaire. Nous rappellerons la prévalence de ces deux grands champs de pathologies en tant que comorbidité, nous essaierons de repérer les liens de causalité connus à ce jour entre certains troubles anxieux et la maladie bipolaire, et d'en étudier leurs impacts respectifs. Enfin, nous essaierons de comprendre les enjeux thérapeutiques et nous nous intéresserons aux recommandations dans le traitement de cette comorbidité.

Dans un second temps, nous présenterons notre étude personnelle qui vise à déterminer la fréquence des troubles anxieux comorbides au trouble bipolaire chez des patients hospitalisés pour un épisode thymique, dépressif ou maniaque, et à observer leur évolution au cours d'une hospitalisation.

PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE

1. Les émotions et l'anxiété

1.1 Les émotions

1.1.1 Définition

Les émotions sont une composante des troubles anxieux et du trouble bipolaire de l'humeur. Elles font partie des symptômes existants parmi ces deux troubles.

Il paraît important de comprendre cette notion et d'en identifier les mécanismes tels qu'ils sont connus actuellement. Cependant, la définition d'une entité « psychologique » comme l'émotion reste complexe. Il existe autant de définitions du concept d'émotion que de théories traitant du mécanisme des émotions ayant pu émerger au cours des XIXème et XXème siècles. Un courant évolutionniste a apporté une définition des émotions, ainsi que de nombreuses théories psychologiques progressivement apparues. Chez l'être humain, l'émotion inclut « un comportement physiologique, des comportements expressifs et une conscience » (10). Une émotion est une sensation de plaisir ou de déplaisir que l'on peut reconnaître en soi ou prêter aux autres par extrapolation. C'est une réponse adaptative qui présente trois composantes : physiologique, comportementale et subjective (voir Figure 1).

Les émotions sont le résultat de l'interaction de facteurs subjectifs et objectifs, réalisés par les systèmes neuronaux, qui peuvent (10) :

- induire des expériences telles que des sentiments d'éveil, de plaisir ou de déplaisir
- générer des processus cognitifs tels que des réorientations pertinentes sur le plan perceptif, des évaluations, des étiquetages
- activer des ajustements physiologiques globaux
- activer des comportements qui sont, le plus souvent, expressifs, dirigés vers un but et adaptatifs

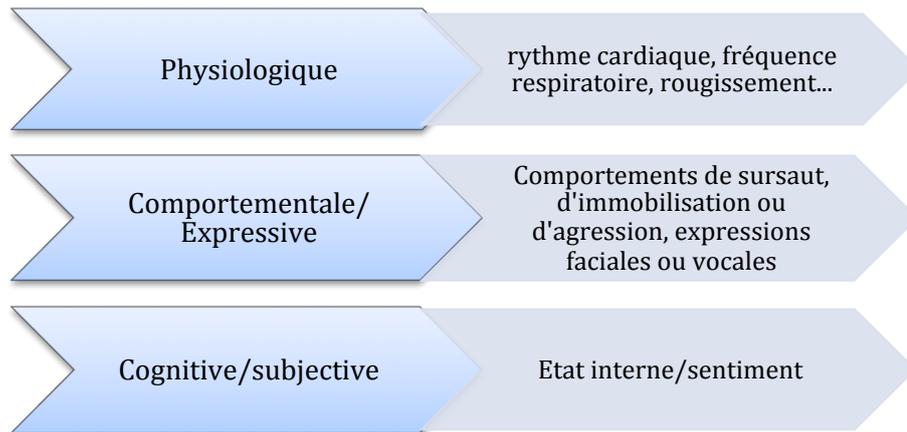


Figure 1. Réponse adaptative des émotions

1.1.2 Théories neurobiologiques des émotions

1.1.2.1 La théorie de Cannon

En 1930, le physiologiste américain Walter Cannon va mettre le système nerveux au centre des émotions après avoir montré que le thalamus et surtout l'hypothalamus étaient les sièges centraux des émotions (11). L'hypothalamus apparaît comme une structure très hétérogène ; il contrôle aussi bien l'homéostasie que l'expression de différents comportements émotionnels. La partie médiane de l'hypothalamus fait partie du circuit cérébral qui contrôle les comportements motivés comme les comportements de défense. L'observation de patients dont la région postéro-latérale de l'hypothalamus est lésée les révèle calmes et indifférents, tandis que la stimulation de l'hypothalamus postérieur provoque chez eux de l'anxiété.

1.1.2.2 La théorie de Papez

En 1937, l'anatomiste américain James Papez émet l'hypothèse d'un circuit anatomique à l'origine des émotions, appelé plus tard circuit de Papez (12). Il fût l'un des premiers à proposer une théorie physiologique intégrée. Papez propose ainsi un circuit mettant en jeu un ensemble de structures cérébrales impliquées dans le contrôle des émotions. Il est constitué de différentes structures du système limbique comprenant l'hippocampe, les tubercules mamillaires, le noyau antérieur du thalamus, le gyrus cingulaire et le trigone ou fornix. Les corps mamillaires seraient la structure à partir de laquelle s'élaborerait l'expression émotionnelle. L'expérience émotionnelle se traduit au niveau du gyrus cingulaire. L'hippocampe enrichit l'émotion d'une expérience mnésique. En effet, l'hippocampe intervient autant dans la mémoire que dans les émotions. La partie antérieure du cortex cingulaire participe à la douleur et à la régulation du comportement agressif. Il a pu

être observé qu'une lésion du gyrus cingulaire entraîne une réduction de l'anxiété et de l'agressivité. Enfin, l'amygdale jouerait un rôle dans les émotions positives. Le circuit de Papez est à ce jour toujours valide, et reste à l'origine de l'implication du cortex limbique dans les émotions.

Les informations sensorielles transmises par le thalamus suivraient un double trajet, dont la partie corticale atteint le cortex cingulaire, qui serait le site ultime de la production des émotions.

1.1.2.3 La théorie de MacLean

MacLean, neurobiologiste américain, propose sa théorie sur le système limbique en 1969 (13). Selon lui, plusieurs structures incluant l'amygdale, le septum, et le cortex préfrontal, forment alors un système jouant un rôle central dans les émotions, appelé le système limbique. Sa stimulation produit les mêmes émotions que les situations émotionnelles.

MacLean propose également une seconde théorie, celle du cerveau tri-unitaire ou tri-unique, qui représente une hiérarchisation de l'organisation du cerveau (13). Cette théorie représente trois cerveaux distincts qui seraient apparus successivement au cours de l'évolution de l'espèce humaine : un cerveau reptilien, puis un cerveau paléo-mammalien (apparenté au cerveau limbique) et enfin un cerveau néo-mammalien (apparenté au néocortex). Le cerveau reptilien, aussi appelé le cerveau primitif, régit le fonctionnement des oiseaux, des amphibiens, des poissons et des reptiles. Il correspond chez l'être humain au tronc cérébral. Il est responsable des fonctionnements primitifs assurant les besoins fondamentaux et assure la survie de l'individu et de l'espèce. Le cerveau paléo-mammalien serait à l'origine de notre système limbique dévolu aux principaux comportements instinctifs et à la mémoire. Il permettrait les émotions et déclencherait les réactions d'alarmes du stress. Le cerveau néo-mammalien ou néocortex permettrait le raisonnement logique, le langage et la planification des actes.

Actuellement, le concept du système limbique uniquement dédié aux émotions n'est plus accepté. D'autres structures, comme par exemple celles provenant du tronc cérébral, contribuent au contrôle des émotions. On sait également que l'hippocampe est beaucoup plus impliqué dans la mémoire que dans les émotions.

1.1.2.4 La théorie de Ledoux

Joseph Ledoux propose en 1980 que l'amygdale joue un rôle dans le conditionnement de la peur (13). La fonction essentielle de l'amygdale serait de décoder les stimuli qui pourraient être menaçants pour l'organisme. Il a ainsi proposé que le complexe amygdalien fasse partie du circuit de la peur, divisé en deux parties : une voie courte ou basse, automatique et inconsciente, et une voie longue ou haute consciente (cortex pré-frontal). Le point central du modèle d'activation par la peur, proposé par Ledoux, est que l'amygdale peut être activée rapidement et de manière non consciente par une voie basse passant par le thalamus sans monter jusqu'au cortex. Depuis, sa théorie a été répliquée et confirmée.

1.1.3 Approche cognitive des émotions

Une approche cognitive des émotions a été définie par Pierre Philippot en 2007 (14) (Figure 2). Une situation ou un événement particulier entraînent une « évaluation émotionnelle ». Cette évaluation émotionnelle est propre à chaque individu (exemple : l'objet phobique). L'organisme réagit immédiatement, c'est la « tendance à l'action » (exemple : fuite ou évitement). Elle entraîne des changements physiologiques, comportementaux et cognitifs (ex : focalisation sur l'objet phobique). Toutes ces composantes ne sont pas toujours activées. Enfin, l'individu va ressentir une émotion subjective, appelée « sentiment émotionnel » (exemple : sentiment de peur), qui résulterait des différents états et changements induits par le processus émotionnel.

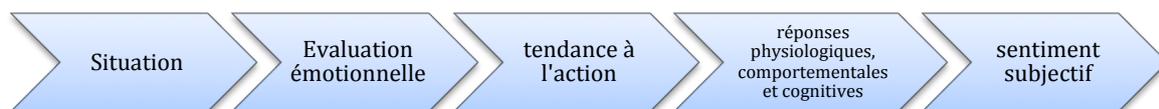


Figure 2. Processus émotionnels de Pierre Philippot

1.2 L'anxiété

1.2.1 Définition

« L'anxiété est au cœur de chaque homme, de chaque civilisation, et si les grandes découvertes de l'homme moderne, à l'ère atomique et interplanétaire, sont de nature à être génératrices d'angoisse, l'histoire nous rappelle que l'anxiété est un phénomène de toujours dans l'expérience humaine » (15).

Le concept d'anxiété est, comme le concept d'émotion, difficile à définir. L'anxiété a d'abord été un objet d'intérêt philosophique, puis médical, puis psychologique puis enfin d'intérêt sociologique. L'anxiété est un symptôme que l'on retrouve dans tous les troubles psychiatriques, dont les troubles anxieux et le trouble bipolaire.

L'anxiété est un état psychologique et physiologique caractérisé par des composants somatiques, émotionnels, cognitifs et comportementaux (15).

1.2.2 Modèles biologiques de l'anxiété

1.2.2.1 Modèle de Hans Selye

Les premiers modèles biologiques de l'anxiété sont apparus au début du XX^{ème} siècle (15). En 1936, Hans Selye a montré que le stress avait un impact sur la santé. Il décrit trois stades d'évolution de ce qu'il nommera le syndrome général d'adaptation, et met en avant le rôle des glucocorticoïdes. Il constate chez l'animal une réaction stéréotypée et non spécifique, causée par différents facteurs de stress et dominée par le cortex surrénalien. Il décrit alors le syndrome général d'adaptation, comme étant une contre-réaction permettant de restaurer l'équilibre menacé par une agression extérieure (l'homéostasie).

Les trois phases de l'adaptation se composent en :

- Une phase d'alerte : l'organisme va mobiliser ses ressources et va faire face à l'agression. Il y a une libération de catécholamines (adrénaline) et de glucocorticoïdes (cortisol), et une baisse momentanée de la résistance de l'organisme.
- Une phase de résistance : les défenses de l'organisme sont augmentées vis-à-vis de l'agent stresseur en cause, mais diminuées vis-à-vis d'autres agressions. Cette phase repose sur l'activation de l'axe corticotrope.
- Une phase d'épuisement : défaillance des capacités d'adaptation. Elle traduit l'épuisement des surrénales en glucocorticoïdes.

1.2.2.2 Modèle de Walter Cannon

Walter Cannon a été le premier, en 1928, à décrire la réaction d'urgence avec libération d'adrénaline accompagnant chez l'animal une réaction de fuite ou de combat, qui ont servi à décrire les deux réponses possibles à un stress (15). Il montre que, sous l'effet de la peur, la stimulation des glandes médullosurrénales libère une hormone qui est l'adrénaline. Il est le premier à parler du rôle des émotions dans les processus d'adaptation au stress, il parle alors de stress émotionnel.

1.2.2.3 La théorie de Gray

Les travaux de recherche de Jeffrey Gray ont permis d'établir de premières bases solides à la compréhension des circuits cérébraux impliqués dans l'anxiété. Il va proposer en 1982 sa « théorie neuronale de l'anxiété », avec la mise en évidence de structures anatomiques dans la réalisation de certaines tâches comportementales, et ainsi dresser un portrait comportemental de l'anxiété. Il publie également sa théorie selon laquelle l'hippocampe jouerait un rôle majeur dans l'anxiété en comparant les stimulus de l'environnement et ceux stockés en mémoire (16).

1.2.2.4 Modèle actuel de la réaction au stress

La connaissance des circuits cérébraux et des molécules-clés impliqués dans les manifestations de l'anxiété a fait de grand progrès depuis quelques années. L'utilisation de modèles animaux a beaucoup contribué à cette compréhension (13).

De manière schématique, la réception des facteurs de stress se fait au niveau des récepteurs sensoriels externes. La programmation de la réponse est effectuée au niveau du cortex et du système limbique. Enfin, le déclenchement de la réponse va se faire via l'amygdale et l'hippocampe. La sérotonine et l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) sont les deux principaux neurotransmetteurs impliqués dans les états anxieux. En revanche, le rôle exact de ces molécules et leurs interactions avec l'environnement sont encore à préciser (17). L'apport de la génétique et les nouvelles données concernant la plasticité du cerveau doivent s'intégrer à la compréhension chaque jour plus fine des mécanismes en jeu.

Il existe ainsi différents systèmes impliqués dans l'anxiété : le système nerveux central, le système nerveux autonome (système sympathique), le système hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien et le système immunitaire. La réponse au stress utilise grossièrement deux voies (voir Figure 7) :

- Une voie neurologique, par le système nerveux sympathique et la médullo-surrénale, avec une transmission rapide entre la perception du stress et la libération de catécholamines
- Une voie hormonale par le système hypothalamo-hypophysaire puis corticosurrénalien avec une transmission retardée de plusieurs minutes avant la sécrétion de glucocorticoïdes par la corticosurrénale

1.2.3 Modèles cognitifs et comportementaux de l'anxiété

L'approche cognitive des troubles anxieux a été développée par Beck. Il existe de nombreux travaux ayant montré l'efficacité des approches cognitives des troubles anxieux. Elles ont pour principe d'identifier les contenus de la pensée, de les examiner et de les remettre en question.

Le comportementalisme est l'étude des relations entre les stimuli de l'environnement et les réponses de l'individu. Le modèle cognitivo-comportemental considère l'anxiété comme une émotion apprise, résultant d'apprentissages antérieurs erronés et inadaptés, développés notamment sur le principe du conditionnement à la fois répondant (développement des troubles anxieux après confrontation à une situation traumatisante) et opérant (renforcement par évitement de la situation) (15). De plus, le sujet anxieux va traiter sur le plan cognitif et valider de façon inadaptée et erronée son sentiment de danger imminent et incontrôlable, ce qui aura pour effet de renforcer la réponse anxieuse. Ce modèle constitue une base théorique des thérapies cognitives et comportementales pouvant être proposées aux patients souffrant de troubles anxieux.

1.2.3.1 Le conditionnement d'Ivan Pavlov

C'est ce que l'on appelle le conditionnement classique ou répondant proposé par Ivan Pavlov au début du XXème siècle (18). Pavlov a ainsi proposé sa théorie selon laquelle les résultats d'un apprentissage sont dus à l'association entre les stimuli de l'environnement et les réactions automatiques de l'organisme.



1.2.3.2 Le conditionnement de Burrus Skinner

Le conditionnement opérant est un concept proposé par Skinner au milieu du XXème siècle (19). Il propose sa théorie fondée sur les relations entre les modifications de comportement et les modifications de l'environnement qui en résultent. Il s'agit d'un apprentissage par les conséquences d'un comportement, qui contrôlent elles-mêmes la réponse en la renforçant ou pas. Ainsi, un comportement qui est récompensé est renforcé. Pavlov lui considère le sujet de façon passive uniquement répondant. Selon Skinner, l'apprentissage est donc fonction des conséquences de l'action, le sujet est actif opérant :

- Conséquences positives = répéter le comportement = renforcement positif
- Conséquences négatives = éviter la situation = absence de renforcement



Pour conclure, les études en laboratoire ont permis de dégager les principaux mécanismes de ces comportements et de définir les lois qui régissent l'acquisition des comportements. Selon ce modèle cognitif et comportemental, les pathologies anxieuses sont explicables par une perturbation du traitement de l'information et sont accessibles à la psychothérapie cognitivo-comportementale (TCC).

2. Nosographie actuelle des troubles anxieux

Les classifications actuellement utilisées par la communauté scientifique internationale sont celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la CIM-10, et celle de l'Association Américaine de Psychiatrie (APA), le DSM-5. La 5^{ème} édition du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (DSM-5) publié par l'APA en mai 2013 apporte plusieurs changements importants à la catégorie diagnostique des troubles anxieux. Ils incluent la répartition de certains troubles dans plusieurs nouveaux chapitres, le regroupement de certains troubles, l'ajout de nouveaux troubles et l'amélioration des critères utilisés pour certains troubles. Le chapitre des *troubles anxieux* n'inclut plus le TOC ni l'ESPT, ces derniers étant inclus dans des chapitres indépendants s'intitulant respectivement *TOC et apparentés* et *troubles liés à des traumatismes ou des facteurs de stress* (20)(21).

Notons que les troubles anxieux de l'enfant ne sont plus classés dans un chapitre distinct, et que la durée de six mois nécessaire au diagnostic est étendue à tous les âges pour ces pathologies.

2.1 Les Troubles anxieux

2.1.1 Le trouble panique et l'agoraphobie

Les diagnostics de trouble panique avec agoraphobie, de trouble panique sans agoraphobie et d'agoraphobie sans antécédent de trouble panique du DSM-IV sont remplacés par deux diagnostics distincts: le trouble panique et l'agoraphobie. En effet, un nombre important d'individus souffrent d'agoraphobie sans connaître de symptômes paniques (20). On pose simplement les deux diagnostics lorsque les deux problématiques sont présentes ; elles deviennent alors deux pathologies comorbides.

2.1.1.1 Trouble panique et attaques de panique

Le trouble panique est caractérisé par la présence d'attaques de panique spontanées. Plusieurs attaques peuvent être provoquées par l'exposition à des stimuli phobogènes, mais sa spécificité repose avant tout sur le caractère spontané d'au moins certaines d'entre elles.

Notons que le DSM-5 a ajouté un spécificateur « avec attaques de panique » qui peut venir préciser n'importe quel trouble mental (par exemple « trouble dépressif majeur avec attaques de panique) ou même certaines affections médicales (« asthme avec attaques de panique ») lorsque des attaques de panique surviennent exclusivement dans le contexte de ce diagnostic. Les attaques de panique qui ne surviennent pas dans le cadre du trouble panique, mais qui sont associées à d'autres troubles, sont fréquentes et influencent la psychopathologie, la sévérité et le pronostic (22).

Tableau 1. Critères diagnostiques du trouble panique selon le DSM -5

- | |
|--|
| <p>A. Attaques de panique récurrentes et inattendues. Une attaque de panique est une montée brusque de crainte intense ou de malaise intense qui atteint son acmé en quelques minutes, avec la survenue de quatre (ou plus) des symptômes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">(1) <i>palpitations, battements de cœur sensibles ou accélération du rythme cardiaque</i>(2) <i>transpiration</i>(3) <i>tremblements ou secousses musculaires</i>(4) <i>sensations de « souffle coupé » ou impression d'étouffement</i>(5) <i>sensation d'étranglement</i>(6) <i>douleur ou gêne thoracique</i>(7) <i>nausée ou gêne abdominale</i>(8) <i>sensation de vertige, d'instabilité, de tête vide ou impression d'évanouissement</i>(9) <i>frissons ou bouffées de chaleur</i>(10) <i>paresthésies</i>(11) <i>déréalisation ou dépersonnalisation</i>(12) <i>peur de perdre le contrôle de soi ou de « devenir fou »</i>(13) <i>peur de mourir.</i> <p>B. Au moins une des attaques a été suivie par une période d'un mois (ou plus) de l'un ou des deux symptômes suivants : crainte persistante ou inquiétude d'autres attaques de panique ou de leurs conséquences ; changement de comportement significatif et inadapté en relation avec les attaques</p> <p>C. La perturbation n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou d'une affection médicale</p> <p>D. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un autre trouble mental</p> |
|--|

2.1.1.2 Agoraphobie

Pour retenir un diagnostic d'agoraphobie, il faut maintenant que les peurs concernent deux situations ou plus, afin de distinguer l'agoraphobie de la phobie spécifique. En ce qui concerne l'agoraphobie, les critères n'exigent plus que les personnes soient âgées de plus de 18 ans pour reconnaître que leur anxiété est excessive ou déraisonnable. Le trouble doit maintenant durer depuis au moins six mois.

Tableau 2. Critères diagnostiques de l'agoraphobie selon le DSM-5

- | |
|---|
| <p>A. Peur ou anxiété marquées pour deux (ou plus) des cinq situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none">(1) Utiliser les transports en commun(2) Être dans des endroits ouverts(3) Être dans des endroits clos(4) Être dans une file d'attente ou dans une foule(5) Être seul à l'extérieur du domicile <p>B. La personne craint ou évite ces situations parce qu'elle pense qu'il pourrait être difficile de s'en échapper ou de trouver du secours en cas de survenue de symptômes de panique ou d'autres symptômes incapacitants ou embarrassants</p> <p>C. Les situations agoraphobogènes provoquent presque toujours une peur ou de l'anxiété</p> <p>D. Les situations agoraphobogènes sont activement évitées, nécessitent la présence d'un accompagnant, ou sont subies avec une peur intense ou de l'anxiété</p> <p>E. La peur ou l'anxiété sont disproportionnées par rapport au danger réel lié aux situations agoraphobogènes et compte tenu du contexte socioculturel</p> <p>F. La peur, l'anxiété ou l'évitement sont persistants, durant typiquement 6 mois ou plus</p> <p>G. La peur, l'anxiété ou l'évitement causent une détresse ou une altération cliniquement significative du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants</p> <p>H. Si une autre affection médicale est présente, la peur, l'anxiété ou l'évitement sont clairement excessifs</p> <p>I. La peur, l'anxiété ou l'évitement ne sont pas mieux expliqués par les symptômes d'un autre trouble mental</p> |
|---|

2.1.2 Les phobies spécifiques

On retrouve les mêmes critères diagnostiques des phobies spécifiques dans le DSM-5 que dans le DSM-IV. Les différents types de phobies spécifiques, qui demeurent essentiellement inchangés, sont maintenant utilisés comme spécificateurs. Les critères n'exigent plus que les personnes soient âgées de plus de 18 ans pour reconnaître que leur anxiété est excessive ou déraisonnable.

2.1.3 Le trouble anxiété sociale (TAS)

Le spécificateur « généralisée » du DSM-IV disparaît et est remplacé par le spécificateur « de performance uniquement » (23) pour désigner un trouble dans lequel les peurs ne concernent que les situations de performance (parler ou agir devant une audience). Cependant, une étude réalisée par Kerns et ses collègues a remis en question ce nouveau critère ; aucun patient d'un échantillon de 2014 jeunes anxieux n'a montré une peur limitée

aux situations de performance sans éprouver de peur dans d'autres circonstances sociales (24).

On note la disparition du critère C du DSM-IV « le sujet reconnaît le caractère excessif ou irraisonné de la peur » ; il appartient maintenant au clinicien de déterminer si l'anxiété est excessive, en tenant compte des symptômes signalés par le patient et des facteurs socioculturels. Zimmerman et ses collaborateurs ont mis en évidence que ce critère C était à l'origine de faux négatifs (25). Le critère de la durée de six mois des symptômes, concernant les individus de moins de 18 ans dans le DSM-IV, est maintenant élargi à tous les âges dans le DSM-5.

Tableau 3. Critères diagnostiques du trouble anxieux selon le DSM-5

<p>A. Peur ou anxiété intenses d'une ou plusieurs situations sociales durant lesquelles le sujet est exposé à l'éventuelle observation attentive d'autrui. Des exemples de situations incluent des interactions sociales et des situations de performance</p> <p>B. La personne craint d'agir ou de montrer des symptômes d'anxiété d'une façon qui sera jugée négativement</p> <p>C. Les situations sociales provoquent presque toujours une peur ou une anxiété</p> <p>D. Les situations sociales sont évitées ou subies avec une peur ou une anxiété intenses</p> <p>E. La peur ou l'anxiété sont disproportionnées par rapport à la menace réelle posée par la situation sociale et compte tenu du contexte socioculturel</p> <p>F. La peur, l'anxiété ou l'évitement sont persistants, durant habituellement 6 mois ou plus</p> <p>G. La peur, l'anxiété ou l'évitement entraînent une détresse ou une altération cliniquement significative du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants</p> <p>H. La peur, l'anxiété ou l'évitement ne sont pas imputables aux effets physiologiques d'une substance ni à une autre affection médicale</p> <p>I. La peur, l'anxiété ou l'évitement ne sont pas mieux expliqués par les symptômes d'un autre trouble mental</p> <p>J. Si une autre affection médicale est présente, la peur, l'anxiété ou l'évitement sont clairement non liés à cette affection ou excessifs</p> <p><i>Spécifier si :</i></p> <p>- seulement de performance (si la peur est limitée aux situations de performance ou de parler en public)</p>
--

2.1.4 Le trouble anxieux de séparation et le mutisme sélectif

Le trouble anxieux de séparation et le mutisme sélectif, qui étaient classés dans les troubles apparaissant habituellement dans la petite enfance, l'enfance et l'adolescence, sont maintenant répertoriés dans le chapitre des *troubles anxieux*. Ils demeurent essentiellement inchangés mais la formulation des critères a été modifiée montrant que les troubles peuvent persister à l'âge adulte. En effet, il a été montré que le trouble anxieux de séparation peut persister de l'enfance à l'âge adulte, et dans certains cas, apparaître à l'âge adulte (26).

L'anxiété est une caractéristique importante du mutisme sélectif, les enfants souffrant de ce trouble développent fréquemment des troubles anxieux comorbides (27).

Il n'est plus nécessaire que ces deux troubles soient apparus avant 18 ans et ils doivent être présents depuis 6 mois ou plus.

2.1.5 Le trouble anxiété généralisée (TAG)

Il n'existe aucun changement concernant le trouble d'anxiété généralisée dans la 5^{ème} version du DSM.

Tableau 4. Critères diagnostiques du trouble anxiété généralisée selon le DSM-5

- | |
|---|
| <p>A. Anxiété et soucis excessifs (attente avec appréhension) survenant la plupart du temps durant au moins 6 mois concernant un certain nombre d'évènements ou d'activités (telles que le travail ou les performances scolaires)</p> <p>B. La personne éprouve de la difficulté à contrôler cette préoccupation</p> <p>C. L'anxiété et les soucis sont associés à trois (ou plus) des six symptômes suivants (dont au moins certains symptômes ont été présents la plupart du temps durant les 6 derniers mois) :</p> <ul style="list-style-type: none">(1) Agitation ou sensation d'être survolté ou à bout(2) Fatigabilité(3) Difficultés de concentration ou trous de mémoire(4) Irritabilité(5) Tension musculaire(6) Perturbation du sommeil (difficultés d'endormissement ou sommeil interrompu ou sommeil agité et non satisfaisant) <p>D. L'anxiété, les soucis ou les symptômes physiques entraînent une détresse ou une altération cliniquement significatives du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants</p> <p>E. La perturbation n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou d'une autre affection médicale</p> <p>F. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un autre trouble mental</p> |
|---|

2.2 Les troubles obsessionnels-compulsifs (TOC) et apparentés

2.2.1 Critères diagnostiques du TOC

Dans le DSM-5, le TOC a été retiré du chapitre des troubles anxieux pour constituer une nouvelle catégorie spécifique, celle des *troubles obsessionnels-compulsifs et apparentés*. La décision de créer une catégorie distincte pour les TOC est fondée sur des recherches montrant que les TOC sont associés aux troubles anxieux et à d'autres troubles, incluant les troubles de la personnalité du groupe C, les tics, les troubles somatoformes, l'excoriation compulsive et les troubles de l'humeur (28). Parmi ces troubles apparentés se

trouvent de nouveaux troubles et des troubles qui étaient classés, dans le DSM-IV, dans d'autres catégories.

Les critères diagnostiques du TOC demeurent inchangés, en dehors des spécificateurs. Le spécificateur *avec peu de prise de conscience* du DSM-IV a été affiné afin de permettre une distinction entre les patients qui ont une *bonne prise de conscience*, *peu de prise de conscience* et *aucune prise de conscience / délirant*. Ces spécificateurs ont été inclus pour le TOC, les troubles dysmorphie corporelle et accumulation compulsive. Le spécificateur *lié à un tic* pour le TOC a également été rajouté.

Tableau 5. Critères diagnostiques du trouble obsessionnel compulsif selon le DSM-5

<p>A. Présence d'obsessions, de compulsions, ou des deux :</p> <p><i>Obsessions définies par :</i></p> <ul style="list-style-type: none">(1) Pensées, pulsions ou images récurrentes et persistantes qui, à certains moments de l'affection, sont ressenties comme intrusives et inopportunes, et qui entraînent une anxiété ou une détresse importante chez la plupart des sujets(2) Le sujet fait des efforts pour ignorer ou réprimer ces pensées, pulsions ou images, ou pour les neutraliser par d'autres pensées ou actions <p><i>Compulsions définies par :</i></p> <ul style="list-style-type: none">(1) Comportements répétitifs ou actes mentaux que le sujet se sent poussé à accomplir en réponse à une obsession ou selon certaines règles qui doivent être appliquées de manière inflexible(2) Les comportements ou les actes mentaux sont destinés à neutraliser ou à diminuer l'anxiété ou le sentiment de détresse, ou à empêcher un événement ou une situation redoutés ; cependant, ces comportements ou actes mentaux sont soit sans relation réaliste avec ce qu'ils se proposent de neutraliser ou de prévenir, soit manifestement excessifs <p>B. Les obsessions ou compulsions sont à l'origine d'une perte de temps considérable ou d'une détresse cliniquement significative, ou d'une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants</p> <p>C. Les symptômes obsessionnels-compulsifs ne sont pas imputables aux effets physiologiques d'une substance ni à une autre affection médicale</p> <p>D. La perturbation n'est pas mieux expliquée par les symptômes d'un autre trouble mental</p> <p><i>Spécifier si :</i></p> <ul style="list-style-type: none">- avec bonne ou assez bonne prise de conscience ou insight- avec mauvaise prise de conscience ou insight- avec absence de prise de conscience ou insight/avec présence de croyances délirantes <p><i>Spécifier si :</i></p> <ul style="list-style-type: none">- en relation avec des tics

2.2.2 Les nouveaux troubles

2.2.2.1 Le trouble d'accumulation compulsive

Le trouble d'accumulation compulsive ou syllogomanie devient un diagnostic en soi alors que le DSM-IV listait l'accumulation comme un symptôme possible du trouble de personnalité obsessionnelle compulsive ou, dans une forme plus sévère, du TOC (29).

2.2.2.2 Le trouble d'excoriation compulsive

Le trouble d'excoriation compulsive ou dermatillomanie, qui consiste en un grattage de la peau, a lui aussi été ajouté comme diagnostic.

2.2.3 Les troubles qui ont changé de catégorie

2.2.3.1 Obsession d'une dysmorphie corporelle

Au trouble de dysmorphie corporelle, qui appartenait dans le DSM-IV à la catégorie des troubles somatoformes, a été ajouté un critère diagnostique qui décrit des comportements répétitifs ou des actes mentaux en réponse à des préoccupations concernant des défauts perçus de l'apparence (ce nouveau critère reflète la nature obsessionnelle-compulsive du trouble). Un spécificateur *avec dysmorphie musculaire* est ajouté pour identifier une particularité relativement fréquente qui touche principalement les hommes.

A la différence du DSM-IV, la variante délirante du trouble n'est plus codée comme étant à la fois un trouble délirant de type somatique et un trouble dysmorphique corporel; dans le DSM-5, cette présentation est simplement désignée comme un trouble de dysmorphie corporelle avec (spécificateur) absence de prise de conscience / croyances délirantes. Cette nouvelle définition nosographique dans le DSM-5 n'augmente pas la prévalence du trouble, bien qu'elle reflète plus précisément les symptômes du trouble de dysmorphie corporelle (30).

2.2.3.2 La trichotillomanie

La trichotillomanie, qui est l'arrachage compulsif des cheveux ou des poils, classée dans le DSM-IV parmi les troubles de contrôle des impulsions, fait maintenant partie des TOC et troubles connexes.

2.2.4 Autres TOC et troubles connexes spécifiés et non spécifiés

Cette catégorie inclut (21) :

- le *trouble de comportement répétitif centré sur le corps* : comportements récurrents autres que la trichotillomanie et l'excoriation (se ronger les ongles, se mordre les lèvres ou les joues) et tentatives répétées pour cesser ces comportements
- la *jalousie obsessionnelle* : caractérisée par une préoccupation non délirante par rapport à une infidélité perçue du (de la) partenaire
- le TOC et troubles connexes non spécifiés

Ces nouveaux diagnostics sont introduits : TOC et troubles connexes induits par une substance ou un médicament, TOC et troubles connexes dus à une autre affection médicale.

2.3 Les troubles liés à des traumatismes ou à des facteurs de stress

Le trouble de stress post-traumatique (TSPT) a été déplacé dans un nouveau chapitre qui inclut le stress aigu et le trouble de l'adaptation. La nouvelle catégorie vise à mettre en évidence des caractéristiques qui distinguent ces troubles des autres troubles anxieux. Ce chapitre reflète maintenant une approche développementale (29).

Stress aigu et TSPT se développent en réaction à un événement traumatique, certains auteurs reconnaissent une étiologie commune du traumatisme pour ces deux pathologies (31). Un changement important est l'abolition du critère diagnostique du DSM-IV concernant la réaction subjective à l'événement traumatique (« la réponse de la personne a impliqué une peur intense, un sentiment d'impuissance ou d'horreur »).

2.3.1 Le trouble de stress post-traumatique (TSPT)

Le DSM-IV répartissait les 17 symptômes objectivant le Trouble de Stress Post-Traumatique en trois grands groupes : les reviviscences (critère B), les évitements et l'émoussement de la réactivité générale (critère C) et l'activation neurovégétative (critère D). Le DSM-5, quant à lui, propose quatre clusters comptabilisant un total de 20 signes cliniques. Pour l'essentiel, ceux-ci sont identiques à la version précédente. Trois symptômes ont été ajoutés ; quelques uns ont été révisés. L'ensemble évitement/émoussement de la réactivité générale du DSM-IV a été scindé : dorénavant, les évitements constituent le critère C ; les symptômes d'engourdissement émotionnel auxquels ont été adjoints deux nouveaux symptômes, le blâme persistant par rapport à soi ou à autrui et les émotions négatives persistantes de l'humeur (peur, horreur, colère, culpabilité ou honte) forment le critère D. Quant au critère E, regroupant les signes témoignant de l'hyperactivation neurovégétative et de l'hyperréactivité, il reprend les symptômes de l'ancien cluster D ainsi qu'un nouvel item, le comportement autodestructeur ou imprudent.

Le diagnostic tient maintenant compte de l'aspect développemental par l'abaissement des seuils diagnostiques pour les enfants et les adolescents. Des critères spécifiques ont aussi été ajoutés pour les enfants de 6 ans ou moins.

Tableau 6. Critères diagnostiques de trouble de stress post-traumatique selon le DSM-5

<p>A. Exposition à la mort effective ou à une menace de mort, à une blessure grave ou à des violences sexuelles d'une (ou de plusieurs) des façons suivantes :</p> <ol style="list-style-type: none">(1) En étant directement exposé à un ou à plusieurs événements traumatiques(2) En étant témoin direct d'un ou de plusieurs événements traumatiques survenu à d'autres personnes(3) En apprenant qu'un ou plusieurs événements traumatiques sont arrivés à un membre de la famille proche ou à un ami proche. Dans les cas de mort effective ou de menace de mort d'un membre de la famille ou d'un ami, le ou les événements doivent avoir été violents ou accidentels(4) En étant exposé de manière répétée ou extrême aux caractéristiques aversives du ou des événements traumatiques <p>B. Présence d'un (ou de plusieurs) des symptômes envahissants suivants associés à un ou plusieurs événements traumatiques et ayant débuté après la survenue du ou des événements traumatiques en cause :</p> <ol style="list-style-type: none">(1) Souvenirs répétitifs, involontaires et envahissants du ou des événements traumatiques provoquant un sentiment de détresse(2) Rêves répétitifs provoquant un sentiment de détresse dans lesquels le contenu et/ou l'affect du rêve sont liés à l'événement/aux événements traumatiques(3) Réactions dissociatives au cours desquelles le sujet se sent ou agit comme si le ou les événements traumatiques allaient se reproduire(4) Sentiment intense ou prolongé de détresse psychique lors de l'exposition à des indices internes ou externes évoquant ou ressemblant à un aspect du ou des événements traumatiques en cause(5) Réactions physiologiques marquées lors de l'exposition à des indices internes ou externes pouvant évoquer ou ressembler à un aspect du ou des événements traumatiques <p>C. Evitement persistant des stimuli associés à un ou plusieurs événements traumatiques, débutant après la survenue du ou des événements traumatiques, comme en témoigne la présence de l'une ou des deux manifestations suivantes :</p> <ol style="list-style-type: none">(1) Evitement ou efforts pour éviter les souvenirs, pensées ou sentiments concernant ou étroitement associés à un ou plusieurs événements traumatiques et provoquant un sentiment de détresse(2) Evitement ou efforts pour éviter les rappels externes (personnes, endroits, conversations, activités, objets, situations) qui réveillent des souvenirs des pensées ou des sentiments associés à un ou plusieurs événements traumatiques et provoquant un sentiment de détresse <p>D. Altérations négatives des cognitions et de l'humeur associées à un ou plusieurs événements traumatiques, débutant ou s'aggravant après la survenue du ou des événements traumatiques, comme en témoignent deux (ou plus) des éléments suivants :</p> <ol style="list-style-type: none">(1) Incapacité de se rappeler un aspect important du ou des événements traumatiques(2) Croyances ou attentes négatives persistantes et exagérées concernant soi-même, d'autres personnes ou le monde(3) Distorsions cognitives persistantes à propos de la cause ou des conséquences d'un ou de plusieurs événements traumatiques qui poussent le sujet à se blâmer ou à blâmer d'autres personnes(4) Etat émotionnel négatif persistant(5) Réduction nette de l'intérêt pour des activités importantes ou bien réduction de la participation à ces mêmes activités(6) Sentiment de détachement d'autrui ou bien de devenir étranger par rapport aux autres(7) Incapacité persistante d'éprouver des émotions positives <p>E. Altérations marquées de l'éveil et de la réactivité associés à un ou plusieurs événements traumatiques, débutant ou s'aggravant après la survenue du ou des événements traumatiques, comme en témoignent deux (ou plus) des éléments suivants :</p> <ol style="list-style-type: none">(1) Comportement irritable ou accès de colère qui s'exprime typiquement par une agressivité verbale ou physique envers des personnes ou des objets(2) Comportement irréfléchi ou autodestructeur(3) Hypervigilance(4) Réaction de sursaut exagérée(5) Problèmes de concentration(6) Perturbation du sommeil <p>F. La perturbation dure plus d'un mois</p> <p>G. La perturbation entraîne une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants</p> <p>H. La perturbation n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou à une autre affection médicale</p> <p><i>Spécifier le type :</i></p> <ul style="list-style-type: none">- avec symptômes dissociatifs : dépersonnalisation/déréalisation <p><i>Spécifier si :</i></p> <ul style="list-style-type: none">- à expression retardée (si l'ensemble des critères diagnostiques n'est présent que 6 mois après l'événement)

2.3.2 L'Etat de stress aigu (ESA)

En ce qui concerne le trouble de stress aigu, l'accent mis par le DSM-IV sur les symptômes dissociatifs est jugé trop restrictif. Le nouveau critère est que 9 symptômes sur 14 listés soient présents, quels que soient les clusters auxquels ils appartiennent : pensées et images intrusives, humeur négative, dissociation, évitement ou hyperréactivité. Les victimes d'un événement délétère en état de stress aigu peuvent manifester une gamme de réponses incluant ou non des symptômes dissociatifs.

Cette entité se limite aujourd'hui à identifier les victimes souffrant de réactions de stress sévère dans la période de latence durant laquelle le diagnostic de TSPT ne peut être posé.

3. Nosographie actuelle du trouble bipolaire

3.1 Critères diagnostiques du trouble bipolaire

Les 3^{ème} et 4^{ème} versions du DSM apportaient une approche plutôt catégorielle du trouble bipolaire. Elles distinguaient ainsi quatre types d'épisodes: maniaque, hypomaniaque, dépressif et mixte et quatre types de troubles : trouble bipolaire de type I, trouble bipolaire de type II, le trouble bipolaire non spécifié et le trouble cyclothymique.

Dans le DSM-5, les troubles bipolaires ne sont plus inclus dans les troubles de l'humeur, mais dans un chapitre à part intitulé *troubles bipolaires et apparentés*.

3.2 Les spécificateurs

La spécification « avec caractéristiques mixtes » a été ajoutée pour les épisodes maniaques, hypomaniaques et dépressifs majeurs des troubles bipolaires de types I et II, pour remplacer le paragraphe sur les états-mixtes du DSM-IV.

Une note précise que, pour les épisodes maniaques ou hypomaniaques, les virages de l'humeur sous antidépresseurs sont définis comme des épisodes persistants au-delà des effets physiologiques de ces médicaments. Dans les critères de l'épisode maniaque, une caractéristique « augmentation d'activité et d'énergie » a été ajoutée au critère A.

Le diagnostic « trouble bipolaire non spécifié » a été remplacé par deux diagnostics « autres troubles bipolaires spécifiés » (par exemple, épisodes maniaques récurrents sans symptômes dépressifs) et « autres troubles bipolaires non spécifiés » (qui ne répondent aux critères d'aucun trouble bipolaire spécifié).

La spécification « avec détresse anxieuse » a été ajoutée pour les épisodes maniaques, hypomaniaques et dépressifs majeurs des troubles bipolaires I et II. Ce spécificateur est

utilisé pour les patients présentant au moins deux symptômes anxieux, tels que spécifiés dans le DSM-5 (21):

- (1) *sentiment d'énervement ou de tension*
- (2) *sentiment d'agitation inhabituel*
- (3) *difficultés de concentration due à des soucis*
- (4) *peur que quelque chose d'horrible ne survienne*
- (5) *sentiment d'une possible perte de contrôle de soi*

Il faut spécifier l'intensité telle que : *léger (2 symptômes), moyen (3 symptômes), moyennement grave (4-5 symptômes), grave (4-5 symptômes avec agitation motrice)*. Cependant, il est indiqué que le diagnostic ne peut être établi en présence d'un trouble anxieux comorbide. Il permet d'utiliser le spécificateur « détresse anxieuse » chez les patients atteints d'un trouble de l'humeur et de l'anxiété comorbide, plutôt que d'établir un diagnostic de trouble anxieux (comorbide) distinct.

Au total, les auteurs s'accordent à dire que l'on retrouve une approche plus dimensionnelle dans le DSM-5 avec :

- un niveau d'énergie ou d'activité (rajouté, concernant un épisode maniaque et hypomaniaque)
- un trouble bipolaire non spécifié mieux défini
- la notion de « caractéristiques mixtes » qui apparaît
- la spécification « avec détresse anxieuse » qui apparaît.

4. Comorbidité trouble bipolaire et troubles anxieux

4.1 Prévalence de la comorbidité

4.1.1 Les troubles anxieux

Kessler *et al* ont mené une étude épidémiologique entre septembre 1990 et février 1992, *National Comorbidity Survey (NCS)*, regroupant au total 8098 sujets de la population générale américaine suivis de manière prospective. Dans cette étude, le risque sur la vie entière de développer une pathologie anxieuse dans la population souffrant d'un trouble bipolaire est proche de 90% (32) (33). Le trouble anxieux prédominant était la phobie simple ou spécifique (66,6%), suivie de l'agoraphobie (62,4%), le TAS (47,2%), le TAG (42,6%), le TSPT (38,8%) et enfin le trouble panique (33,1%).

Vazquez *et al* identifient dans une revue de la littérature menée jusqu'en septembre 2013 et incluant 46 publications d'articles, que les troubles anxieux ont une plus forte prévalence dans le trouble bipolaire qu'en population générale. En effet, le risque de développer un trouble anxieux est, chez ces patients, 3,8 à 16 fois plus élevé par rapport à la population générale (34). De manière plus détaillée, le risque de développer un trouble panique est multiplié par 14, celui de développer un TOC par 6,28, celui de TAS par 6,18, celui de TAG par 3,78 et celui de développer un TSPT par 2,16.

Une autre étude de cohorte, *National Comorbidity Survey-Replication* (NCS-R), plus récente mais utilisant une méthodologie similaire à NCS, montre qu'un trouble anxieux se développe chez 28,8% des sujets de la population générale (35). Les taux de prévalence des troubles anxieux sont également moindres chez les sujets souffrant d'une dépression unipolaire par rapport au trouble bipolaire (36). En effet, dans cette étude de Pini *et al*, les sujets souffrant de dépression bipolaire ont un risque de développer un trouble anxieux multiplié par 2,38 par rapport à la dépression unipolaire [IC95% 0,51-9,10].

D'autres auteurs ont évalué les taux de comorbidité des troubles anxieux dans un échantillon de 138 patients ambulatoires souffrant d'un trouble bipolaire. Près de la moitié d'entre eux (55,8%) ont présenté au moins un trouble anxieux et près d'un tiers (31,8%) au moins deux troubles anxieux comorbides à leur trouble bipolaire. Dans cette étude, le trouble anxieux le plus fréquemment rencontré était le TAG, suivi par le trouble panique (37).

Certaines études se sont intéressées aux adolescents, montrant que les collégiens présentant un trouble anxieux (tout trouble anxieux confondu) ont sept fois plus de risque que les collégiens indemnes de tout trouble anxieux de développer précocement un trouble bipolaire à l'âge adulte. Parmi ces troubles anxieux, le trouble panique est le trouble anxieux comorbide le plus fréquemment retrouvé en association au trouble bipolaire (38). Inversement, une maladie bipolaire débutée à un âge précoce (avant 18 ans) majore le risque de développer un trouble anxieux associé.

Mick *et al* ont mené une étude incluant 44 sujets adultes souffrant d'un trouble bipolaire. Les sujets étaient stratifiés en trois groupes selon l'âge de début de la maladie : début précoce (13 ans, N=8, 18%), début à l'adolescence (13-18 ans, N=12, 27%), et début à l'âge adulte (> 19 ans, N=24, 55%). Les auteurs retrouvent dans leurs résultats que les sujets ayant développé leur maladie bipolaire à un âge précoce, comparé à ceux ayant développé leur trouble bipolaire à l'âge adulte, étaient décrits comme étant plus irritables, avaient plus de cycles rapides, avaient une présentation clinique prédominante mixte et avaient une comorbidité accrue de troubles anxieux (39). Les auteurs émettent l'hypothèse d'un sous-type particulier de trouble bipolaire.

Une étude montre, chez des patients souffrant d'un trouble bipolaire de type I, que les patients ayant un tempérament « cyclothymique-sensitif » développent plus de trouble panique ou de TAS que les patients ayant un tempérament « hyperthymique » (40). Ces troubles anxieux sont aussi plus fréquents chez leurs apparentés au premier degré. De même, il existe une plus faible prévalence d'attaques de panique dans les familles de sujets sains par rapport aux parents de patients présentant un trouble bipolaire (41).

4.1.1.1 Variation de la prévalence des troubles anxieux dans le trouble bipolaire en fonction de l'âge

L'association entre trouble bipolaire et troubles anxieux a été également rapportée chez les enfants et les adolescents souffrant d'un trouble bipolaire (42). Dans cette étude de Masi *et al*, seulement 23,5% de l'échantillon ne présentait aucun trouble anxieux comorbide. Dans cette population adolescente, le trouble bipolaire de type 1 était plus représenté que le trouble bipolaire de type 2 (55,8% versus 44,2%). Il existe moins de données chez les personnes âgées, bien que cette association reste décrite, à des taux inférieurs que dans une population adulte plus jeune (43). En effet, dans cette étude de Dols *et al* publiée en 2014, 17,9% des sujets bipolaires âgés de plus de 60 ans souffraient d'un trouble anxieux comorbide. Ils retrouvent une plus forte prévalence de chacun des troubles anxieux dans le trouble bipolaire de type 2 que dans le trouble bipolaire de type 1 dans cette population âgée.

4.1.1.2 Variation de la prévalence des troubles anxieux dans le trouble bipolaire en fonction du sexe

La plupart des auteurs s'accordent sur une prévalence plus élevée des troubles anxieux chez les femmes que chez les hommes souffrant de trouble bipolaire (44) (45). En effet, dans un échantillon de 284 femmes et 198 hommes, Baldassano *et al* montrent que 57% des femmes développent un trouble anxieux comorbide versus 36,7% des hommes. Plus précisément, 29% des femmes suivies pour un trouble bipolaire (de type 1 ou 2) développent un TSPT, contre seulement 9% des hommes. Le TOC va également survenir plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes (12% des femmes versus 9% des hommes), de même que le trouble panique (1 vs 0,7%) et le TAS (23 vs 19%). Dans la revue de la littérature de Vazquez, les taux de trouble anxieux sont également plus élevés chez les femmes bipolaires que chez les hommes, avec un risque majoré de 1,42 (26). En revanche, ces résultats ne sont pas observés par Baldassarini *et al* qui ne retrouvent pas de différence significative entre les deux sexes (46).

4.1.1.3 Variation de la prévalence des troubles anxieux dans le trouble bipolaire en fonction du type de trouble bipolaire

Selon les études, la prévalence des troubles anxieux varie en fonction du type de trouble bipolaire. Dans une première étude récente, il n'y a pas de différence significative entre les deux types de trouble bipolaire, la prévalence des troubles anxieux est en moyenne de 48,2% dans le trouble bipolaire de type 1 et de 45,8% dans le trouble bipolaire de type 2, excepté concernant le trouble panique qui survient de manière significative 3,35 fois plus souvent dans le trouble bipolaire de type 1 par rapport au trouble bipolaire de type 2 ($p=0,02$) (34). Ces résultats concordent avec les résultats apportés par une deuxième étude, dans laquelle les auteurs montrent qu'il n'existe pas de différence significative en terme de fréquence de comorbidité anxieuse chez les patients bipolaires de type 1 ou de type 2 (47). Dans une troisième étude, menée durant vingt ans chez 135 patients bipolaires de type 1 et 71 bipolaires de type 2, il existe chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire de type 2 plus de troubles anxieux sur la vie entière par rapport aux patients souffrant d'un trouble bipolaire de type 1 avec une prévalence de 23,7% (type 1) vs 38% (type 2), surtout en ce qui concerne les troubles phobiques (48).

Quelques études ne se sont intéressées qu'au trouble bipolaire de type 1. Une étude menée chez 124 patients souffrant d'un trouble bipolaire de type 1, évaluant l'efficacité de la thérapie interpersonnelle et l'étude des rythmes sociaux en traitement adjuvant dans le trouble bipolaire, retrouve que près de 23% d'entre eux ont rempli les critères d'un trouble anxieux caractérisé. La présence d'une anxiété prédisait de la présence de symptômes dépressifs ou mixtes (49). Une étude de cohorte française multicentrique menée par Azorin *et al* entre avril 2000 et avril 2002 a inclus des patients hospitalisés qui présentaient un épisode maniaque. Au total, 1090 patients ont été inclus. Parmi eux, 72,8% n'avaient aucun trouble anxieux comorbide et 27,2% présentaient au moins un trouble anxieux comorbide (50).

Le Tableau 7 rassemble les différentes études concernant la fréquence des troubles anxieux comorbides au trouble bipolaire. On retrouve une hétérogénéité importante de ces résultats. En effet, les différentes études menées prennent en compte l'inclusion d'échantillons issus de populations de patients différentes (type de trouble bipolaire, âge, patients suivis en ambulatoire ou hospitalisés) et des méthodes de mesure différentes.

Tableau 7. Fréquence des troubles anxieux comorbides au trouble bipolaire

<i>Auteur et date de publication</i>	<i>Type de population</i>	<i>Nombre</i>	<i>Prévalence</i>
Kessler et al 1997	TBP de type 1	N=59	92,9%
Vazquez et al 2014	TBP NOS	N=9172	46,8%
Kessler et al 2005	TBP NOS et âge > 18 ans	N=9282	28,8%
Pini et al 1997	Dépression bipolaire	N=24	79,2%
Boylan et al 2004	TBP NOS	N=134	55,8%
Masi et al 2001	TBP 1 ou 2 et âge <18 ans	N=43	76,5%
Dols et al 2014	TBP et âge > 60 ans	N=101	17,9%
Sala et al 2012	TBP de types 1 ou 2	N=1600	60%
Baldassano et al 2005	TBP de types 1 ou 2	N=500	47%
Baldessarini et al 2014	TBP de types 1 et 2	N=1081	86,9%
Judd et al 2003	TBP de types 1 et 2	N=206	31%
Mantere et al 2006	TBP de types 1 et 2	N=191	44,5%
Feske et al 2000	TBP de type e 1	N=124	45,2%
Azorin et al 2009	TBP de type 1	N=1090	27,2%

TBP=Trouble bipolaire ; NOS=Non Spécifié

4.1.2 Le trouble panique

Le trouble panique est particulièrement fréquent chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire. Sa prévalence vie entière est d'au moins 20% dans la plupart des travaux, alors qu'elle est moitié moindre (10%) chez les patients présentant un trouble dépressif unipolaire et n'est que de 0,8% chez les sujets témoins (51) (52).

Certains auteurs notent que cette comorbidité serait plus élevée dans le cas de trouble bipolaire à cycles rapides (53). Elle serait également plus forte en cas d'épisodes dépressifs ou mixtes récurrents que d'accès maniaques francs (54).

Le trouble panique représente la comorbidité anxieuse la plus fréquente dans les troubles bipolaires (4). Dans un tiers des cas, le trouble panique précède le trouble bipolaire (55). Dans l'étude ECA (*Epidemiological Catchment Area program*), les auteurs rapportaient que 21% des patients bipolaires avaient eu un diagnostic de trouble panique au cours de leur vie. Ce taux était bien plus élevé que celui des témoins (0,8%) (56).

Dans une étude menée chez 109 sujets souffrant de trouble bipolaire et 226 de leurs frères et sœurs (dans cet échantillon on retrouve 100 sujets qui ont un trouble bipolaire de

type 1, 47 sujets qui ont un trouble bipolaire de type 2, et 18 sujets ont un trouble bipolaire non spécifié), seuls les patients souffrant d'un trouble bipolaire de l'humeur, que ce soit chez les sujets eux-mêmes ou chez leurs frères et sœurs, ont un trouble panique. Aucun des sujets qui ne souffre pas d'un trouble bipolaire n'a souffert d'un trouble panique caractérisé, une très faible proportion d'entre eux ont souffert d'attaques de panique occasionnelles sans trouble panique caractérisé (41).

D'autres auteurs ont retrouvé des résultats similaires, en montrant que 17% des apparentés de premier degré de patients bipolaires souffraient de trouble panique quand un trouble de l'humeur était également présent (57). Ces mêmes auteurs ont montré en 2003 que la forte prévalence familiale de trouble panique était associée à un risque accru de cycles rapides dans le trouble bipolaire (58).

4.1.3 TAS

Le TAS apparaît chez 47 à 51,6% de sujets souffrant d'un trouble bipolaire de type 1, dans l'étude NCS-R (59). Son apparition précède celle du trouble bipolaire dans plus de 90% des cas (55) (60). Les auteurs retrouvent plus de comorbidité addictive dans cette population. Certains auteurs ont mis en évidence une vulnérabilité familiale aux deux troubles, montrant que les enfants de patients bipolaires ont un risque accru de développer une phobie sociale (61).

4.1.4 TOC

La prévalence moyenne du TOC dans le trouble bipolaire est de 17% (IC95% 12,7-22,4) (62). Selon l'étude ECA, la prévalence vie entière du TOC chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire est de 21% (56). Ce taux est quasiment dix fois supérieur au taux retrouvé dans la population générale (2,6%) dans cette étude. Ces résultats ont pu être répliqués plus récemment par l'étude NCS-R, selon laquelle la comorbidité vie entière du TOC chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire est de 25% (59). Le TOC survient plus fréquemment chez des patients souffrant de maladie bipolaire qu'en population générale (56) (4). De nombreuses autres études mettent en évidence une fréquence du TOC plus élevée dans le trouble bipolaire que dans la population générale, avec des variations qui peuvent s'expliquer par les différentes méthodes de mesure et les différentes populations dans lesquelles cette prévalence est calculée.

Cette comorbidité est plus fréquemment rencontrée chez les enfants et adolescents bipolaires que chez les adultes bipolaires (24,2% versus 13,5%). Elle aurait donc tendance à diminuer avec l'âge. Certaines études suggèrent que le TOC précède le trouble bipolaire (63), tandis que d'autres observent l'apparition simultanée des deux pathologies (64). L'association temporelle entre les deux troubles a été examinée au cours de l'étude NCS-R

en 2010 : le TOC se développerait en premier chez 37% des patients, le trouble bipolaire apparaîtrait en premier chez 52% des patients, et les deux pathologies pourraient apparaître dans la même année chez 11% des patients (65).

La co-occurrence d'un TOC, au cours d'un trouble bipolaire, est plus fréquente dans le trouble bipolaire de type 2 (64) ; sa prévalence peut parfois atteindre 75% (66). Cependant, chez l'enfant, le TOC surviendrait de façon équivalente dans les formes 1 et 2 du trouble bipolaire. Il surviendrait également plus souvent chez le sujet de sexe masculin. Le TOC est plus fréquemment observé au cours des épisodes dépressifs que maniaques. Une étude française menée auprès de personnes souffrant de TOC, adhérents ou non à l'AFTOC, retrouve une comorbidité allant de 11 à 16 % avec le trouble bipolaire, avec une prédominance de la forme bipolaire de type 2. Plus de 30% d'entre eux signifieraient avoir présenté un épisode hypomaniaque ou maniaque sous traitement antidépresseur dans les deux populations (67). Les résultats de cette étude confirment la fréquence du TOC bipolaire, une entité qui demeure, selon les auteurs, largement sous-estimée dans la pratique.

Chez les apparentés des sujets souffrant d'un trouble bipolaire de type 1 ou 2, on retrouve des taux de comorbidité de TOC plus élevés, ce qui suggérerait une association familiale voire génétique entre ces deux troubles (68). Certains auteurs proposent que les symptômes obsessionnels compulsifs, lorsqu'ils sont épisodiques, représenteraient une variation dans l'expression de la maladie bipolaire (69).

4.1.5 TSPT

Il a été observé que les patients bipolaires rapportaient deux fois plus d'antécédents d'agressions physiques ou sexuelles et trois fois plus de TSPT constitués que les sujets ne souffrant pas d'un trouble bipolaire (70). Les sujets bipolaires expérimentent plus d'événements traumatiques du fait des conduites à risque qu'ils sont susceptibles de développer au cours de leurs épisodes maniaques ou hypomaniaques (70). De plus, les événements traumatiques survenant au cours d'épisodes maniaques ou hypomaniaques ont plus de risques d'induire des TSPT (70,71). D'autre part, cette augmentation de risque pourrait être liée à l'augmentation de traumatismes dans l'enfance dans cette population (72,73).

La prévalence du TSPT peut varier de 16% menée chez 1214 patients bipolaires inclus dans une méta-analyse, à 39% vie entière chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire dans l'étude NCS-R (OR 6,6, IC95% 4,2-10,4) (59,74). Les femmes bipolaires ont deux fois plus de risque de développer un TSPT comparé aux hommes bipolaires (20,9% vs 10,6%) dans l'étude STEP-BD (45).

4.1.6 TAG

La prévalence du TAG est de 3% chez les patients bipolaires de types 1 et 2 (4). Elle est augmentée à 31,6% chez ces patients lorsqu'ils traversent une phase dépressive (36). L'étude NCS-R retrouve des chiffres plus élevés avec la survenue d'un TAG chez près d'un tiers des patients bipolaires (29,6%, OR 6,1, IC95% 4,6-8,1), avec une fréquence particulièrement haute chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire de type I (38,7%, OR 9,4, IC95% 6,2-14,2) (59).

Les enfants de patients bipolaires ont un risque accru de développer un TAG (61). Dans une étude comparative menée chez 117 enfants de parents souffrant d'un trouble bipolaire de l'humeur et 171 enfants de sujets ne souffrant pas d'un trouble bipolaire de l'humeur, 41,9% des enfants de parents souffrant d'un trouble bipolaire développent un TAG (75). Il existe une association significativement plus élevée entre le trouble bipolaire et le TAG qu'avec un trouble unipolaire (76).

4.2 Étiopathogénie

Comme nous l'avons vu précédemment, le trouble bipolaire et les troubles anxieux sont souvent associés. Il n'existe pas de mécanisme étiologique pouvant expliquer l'intrication des ces deux champs de pathologies de manière complète. Cependant, on retrouve dans la littérature plusieurs hypothèses cliniques et biologiques.

Des auteurs évoquent que les troubles anxieux varient au cours de la vie. Perugi *et al* ont examiné la relation temporelle entre la survenue d'un épisode hypomaniaque ou maniaque et la survenue d'un trouble anxieux, c'est à dire le TAS, le TOC et le trouble panique. Ils proposent que le TAS précède plus souvent la manie puis s'amende, tandis que les autres troubles anxieux tendent à persister (55). Dans leur modèle théorique, les troubles anxieux apparaîtraient comme une manifestation physiopathologique précoce et un facteur de risque précoce de développer un trouble bipolaire de l'humeur.

Les adolescents anxieux développent plus souvent un trouble bipolaire et inversement, les adolescents bipolaires développent également plus de troubles anxieux, comme le montre une étude de Johnson *et al* en 2000 (77). Des études portant sur les familles des patients sont venues confirmer ces observations. Il y a un risque de trouble bipolaire dans la famille des patients présentant des symptômes anxieux, ce qui suggérerait une responsabilité partagée d'étiologie génétique (57,78).

Des études menées chez les apparentés de sujets bipolaires et souffrant de trouble panique ont permis de suspecter l'existence d'une vulnérabilité génétique commune aux deux troubles, liée au chromosome 18 (79). Le chromosome 18 apparaîtrait comme étant un

site particulier de cette étiologie partagée, avec un risque plus élevé de liens de « loci » chez les apparentés de patients bipolaires avec un trouble panique et un risque plus faible chez les apparentés de sujets sains. Les auteurs suggèrent que l'association entre trouble bipolaire et trouble panique soit étudiée dans des études prospectives, afin d'aider à la recherche de gènes impliqués dans le trouble bipolaire.

D'autres études s'intéressant aux facteurs génétiques de ces deux pathologies, trouble bipolaire et trouble panique, soutiennent cette hypothèse. En effet, MacKinnon *et al* font état de la fréquence d'association des deux pathologies, à travers une revue de la littérature portant sur l'observation de la prévalence de ces deux pathologies. Ils regroupent ainsi les données statistiques provenant à la fois d'études épidémiologiques et cliniques, dont des études portant sur des familles de patients. Ces auteurs suggèrent que les symptômes anxieux pouvaient appartenir à un sous-type de trouble bipolaire lié à l'expression de polymorphismes ayant un rôle particulier de la COMT (catéchol O-méthyltransférase) et du 5-HTT (transporteur sérotoninergique) (80). Ils proposent l'implication d'un mécanisme biologique expliquant la survenue d'épisodes maniaques ou dépressifs avec trouble panique co-occurent et un modèle de la pathogénèse de ces pathologies. Dans cette étude, les auteurs montrent que les facteurs moléculaires et cellulaires peuvent expliquer des perturbations dans l'évaluation de la menace et de la récompense, et conduire ainsi à des « phénotypes affectifs et anxieux ». Par exemple, le défaut de production de sérotonine via le transporteur sérotoninergique 5-HTT, conduit à une augmentation des niveaux de cortisol. Le cortisol inhibe la neurogénèse et facilite la neurotoxicité. Ainsi, un substrat neuronal déficient influence la plasticité neuronale. En l'absence de plasticité neuronale suffisante, conditionnée sur la peur et la récompense, un comportement inadapté va se produire (présence de symptômes affectifs et anxieux), celui-ci provoque à son tour un stress et stimule à nouveau la libération de plus de facteurs corticotrophiques. Ce processus est amené ensuite à se répéter.

Une étude plus récente propose un autre modèle physiopathologique commun, impliquant un défaut de plasticité neuronale amygdalienne à l'origine d'une dysrégulation émotionnelle (81).

Des modifications de la neurotransmission, avec une hyperactivité noradrénergique et dopaminergique, des modulations gabaergiques ainsi que des dysrégulations sérotoninergiques sont mises en évidence dans le trouble bipolaire comme dans les troubles anxieux, en particulier le trouble panique et le TSPT (82).

Certains auteurs soulignent également l'existence d'une probable vulnérabilité génétique commune entre le TAG et le trouble bipolaire (83).

D'autres auteurs ont avancé qu'un TOC venant compliquer une maladie bipolaire déjà installée était plus proche au plan physiopathologique du trouble de l'humeur dont il représenterait alors un sous-type particulier (63). Une étude utilisant l'imagerie fonctionnelle, la tomographie par émission de positons (TEP), a trouvé chez des patients bipolaires non traités souffrant d'un TOC comorbide, qu'il existait plus de transporteur sérotoninergique (le 5-HTT) au niveau de l'insula et du cortex cingulaire postérieur, comparativement aux patients bipolaires sans comorbidité anxieuse (84). Cette étude suggère un mécanisme biologique commun aux deux pathologies.

Comparativement aux patients souffrant d'un TOC sans trouble bipolaire concomitant, les patients atteints de TOC et de trouble bipolaire sont plus susceptibles d'avoir des antécédents familiaux de trouble de l'humeur, mais moins susceptibles d'avoir une histoire familiale de TOC (63). Cependant, une autre étude ne retrouve pas de différence significative sur le fait d'avoir une histoire familiale de TOC entre les patients ayant un TOC seul ou ceux ayant un TOC comorbide au trouble bipolaire (85).

Une étude de génétique moléculaire publiée en 2011 émet l'hypothèse d'une étiologie commune au trouble bipolaire et au TOC par le biais de canaux ioniques (qui interviennent dans le contrôle de l'excitabilité neuronale et qui s'ouvrent en réponse à une hyperpolarisation de la membrane cellulaire). Ces canaux ioniques seraient à l'origine de modulations de circuits corticaux et sous corticaux impliqués dans les deux troubles, le TOC et le trouble bipolaire (86).

4.3 Impact clinique et pronostique des troubles anxieux sur le trouble bipolaire

4.3.1 Âge précoce d'apparition de la maladie bipolaire

De nombreux auteurs ont montré un âge de début de la maladie bipolaire significativement plus jeune en cas de trouble anxieux comorbide (4)(6)(87)(20). Il apparaît également chez ces patients qu'ils ont un trouble bipolaire plus sévère avec un âge de début de la maladie plus jeune, et une probabilité de rémission plus faible (88).

Simon *et al* ont montré en 2004, dans une étude incluant 475 patients bipolaires de types 1 ou 2, que la présence d'un trouble anxieux comorbide existait chez plus de la moitié des patients. La comorbidité d'un trouble anxieux au trouble bipolaire était corrélée à un âge précoce d'apparition du trouble bipolaire (87).

Une étude menée chez plus de 8000 sujets américains, âgés de 15 à 54 ans, suggère que la co-occurrence d'un trouble bipolaire avec des attaques de panique ou un trouble

panique s'accompagne d'un âge plus précoce dans la maladie bipolaire et d'une symptomatologie anxieuse plus sévère (89).

4.3.2 Plus grande sévérité des épisodes thymiques

De nombreux auteurs ont montré un impact négatif de la présence d'un trouble anxieux comorbide au trouble bipolaire sur le pronostic du trouble bipolaire. Une étude récente montre que cet impact diffère au cours de l'évolution du trouble thymique. Dans cette étude menée chez 174 participants souffrant d'un trouble bipolaire, suivis pendant deux ans, dont 42% (N=73) souffraient d'un trouble anxieux comorbide, cet impact paraît négatif sur l'évolution du trouble bipolaire, en terme de sévérité du trouble, a été retrouvé pendant la première année de suivi mais ne l'est plus pendant la deuxième année (20). Cette hypothèse s'avère vraie chez les patients traités par thymorégulateur conventionnel seul, mais n'est pas retrouvée chez les patients traités par antipsychotique atypique en monothérapie, comme l'olanzapine. Cet impact paraît donc limité dans le temps, ce qui est en désaccord avec l'étude de la STEP-BD réalisée plus tôt en 2006 (90).

Boylan et ses collaborateurs ont trouvé que plus de la moitié des 138 patients de leur étude avaient au moins un trouble anxieux, dont la présence conduit à un résultat de plus mauvais pronostic (37). Les épisodes thymiques durent plus longtemps et les symptômes sont plus sévères. Cette étude examine la relation entre le nombre de diagnostics de troubles anxieux comorbides et le type de trouble anxieux d'une part et la sévérité du trouble bipolaire d'autre part. Le TAG et le TAS ont de manière générale un impact plus négatif que le trouble panique, le TSPT et le TOC.

4.3.3 Modification de l'expression et de l'évolution du trouble bipolaire

De nombreuses études montrent une modification de l'évolution du trouble bipolaire, avec une augmentation du nombre d'épisodes thymiques et une réduction du temps d'euthymie, une plus grande fréquence des épisodes mixtes et de cycles rapides (4). Chez 124 sujets souffrant d'un trouble bipolaire de type 1, un trouble panique réduit les chances de rémission après un épisode maniaque ou dépressif récent (49). Les patients bipolaires souffrant d'un trouble panique comorbide présentent un tableau clinique plus sévère, ont plus d'antécédents d'épisodes dépressifs, nécessitent plus de temps pour atteindre la rémission clinique et ont une réponse moins favorable au traitement (51) (6).

Dans une étude menée chez des adolescents, les auteurs observent que, comparativement aux sujets souffrant d'un trouble bipolaire sans trouble anxieux comorbide, les patients souffrant de troubles anxieux comorbides déclaraient plus souvent une (hypo)manie iatrogène (42).

L'existence d'un antécédent traumatique, avec ou sans le développement d'un TSPT, aggraverait lourdement le pronostic du trouble bipolaire, en accélérant le cours de la maladie, en élevant le risque suicidaire et en majorant la comorbidité anxieuse au sens large (91). Un tel antécédent serait en outre associé à une réactivité et une instabilité émotionnelles majorées entre les épisodes thymiques (92). La présence d'un TSPT affecte également la qualité de sommeil (insomnie, cauchemars), alors que l'on sait que les perturbations du sommeil entraîne une grande vulnérabilité chez les patients bipolaires.

Le TOC serait source de récurrences dépressives plus nombreuses (64).

Franck *et al* ont identifié, en 2002, qu'un score élevé à la *Panic-Agoraphobic Spectrum Scale Self-Report* était associé à plus d'épisodes dépressifs (et non maniaques) au cours de l'évolution du trouble bipolaire de type 1 (51).

Une étude met en évidence la fréquence de troubles de la personnalité chez un groupe de patients souffrant d'un trouble bipolaire et d'un TOC comorbide. Une personnalité antisociale ou narcissique est fréquemment retrouvée chez ces patients (93).

4.3.4 Risque suicidaire accru

Le trouble bipolaire est clairement associé à un risque élevé d'idées suicidaires et de tentatives de suicide, avec un risque de décès par suicide dans 10 à 15% des cas (94). L'existence d'un risque suicidaire accru en cas de comorbidité anxieuse chez les patients bipolaires a été rapportée par de nombreux auteurs.

Une étude ancillaire de la cohorte STEP-BD a été menée chez 120 patients souffrant d'un trouble bipolaire avec une évaluation détaillée des idées et des comportements suicidaires. Les auteurs retrouvent qu'une comorbidité anxieuse sur la vie entière multiplie par deux la probabilité d'un antécédent de tentative de suicide, et qu'un trouble anxieux actuel comorbide double le risque d'idées suicidaires actuelles (88).

Cette majoration du risque suicidaire et des idées suicidaires pourrait être partiellement expliquée par l'augmentation des ruminations anxieuses (95) et par un plus grand nombre de troubles de la personnalité du cluster B (96). Certains auteurs s'intéressent à la dimension d'impulsivité des patients bipolaires et anxieux, préconisant le développement d'interventions ciblées sur les symptômes anxieux dans la prévention des comportements suicidaires (97).

Plus spécifiquement, certains auteurs ont étudié l'association entre le TOC et la survenue d'idées suicidaires chez des patients suivis pour un trouble bipolaire. La présence d'un TOC chez un patient présentant un trouble bipolaire entraînerait un risque accru de conduites suicidaires, avec notamment une mortalité accrue (98).

4.3.5 Altération du fonctionnement psychosocial et de la qualité de vie

De manière générale, les effets d'une comorbidité anxieuse entraînent une moins bonne qualité de vie, un moins bon fonctionnement et augmentent la sévérité des symptômes indépendamment de l'état thymique et des autres comorbidités (87). Simon *et al* observent également que la présence de symptômes anxieux sub-syndromiques est fréquemment observée en période euthymique (87). Leur forte prévalence entre deux épisodes thymiques serait corrélée au pronostic fonctionnel de la maladie bipolaire.

Une étude prospective a été menée par Otto *et al* en 2006 chez 1000 patients présentant un trouble bipolaire (71% de type I, 24% de type II) suivis en ambulatoire dans le cadre du STEP-BD durant un an. Une comorbidité anxieuse a été retrouvée chez 31,9% d'entre eux. La coexistence d'un trouble anxieux était associée à une rémission plus lente de la dépression et une rechute plus précoce, ayant pour conséquence une moins bonne qualité de vie, avec un effet encore plus néfaste chez les patients souffrant de plusieurs troubles anxieux concomitants (90). Dans cette étude épidémiologique, l'impact péjoratif du trouble anxieux comorbide était d'autant plus important que les comorbidités anxieuses sont multiples (90).

Le trouble bipolaire et les troubles anxieux s'accompagnent, de manière indépendante, d'un dysfonctionnement cognitif (99). On pourrait facilement imaginer un effet cumulatif de ces troubles cognitifs en présence d'une telle comorbidité.

4.3.6 Résistance au traitement

Il semble que la co-occurrence de troubles anxieux chez les patients bipolaires soit associée à un plus mauvais pronostic, avec des réponses plus lentes ou moindres aux traitements pharmacologiques et plus de comorbidités addictives (100) (101) (102). Young *et al* ont montré une résistance accrue au lithium en cas de comorbidité anxieuse (103).

Le trouble panique est associé à une majoration du traitement pharmacologique nécessaire à la récupération d'un épisode aigu de trouble bipolaire de type I (49). De manière plus générale, ces auteurs évoquent une réponse thérapeutique retardée en cas de comorbidité anxieuse, nécessitant une association de plusieurs traitements médicamenteux.

Quelques études ont examiné la réponse au traitement thymorégulateur en comparant deux sous-groupes de patients, les patients bipolaires anxieux et les patients bipolaires non anxieux. Passmore *et al.* ont trouvé que les patients répondeurs à la lamotrigine avaient plus d'antécédents d'attaques de panique que les patients qui répondaient favorablement au lithium. En effet, les auteurs suggèrent dans cette étude que les patients répondeurs au lithium et à la lamotrigine ont une évolution différente de leur trouble bipolaire, il apparaîtrait comme étant plutôt épisodique chez les répondeurs au lithium et à cycles rapides chez les

répondeurs à la lamotrigine, associée à une augmentation significative d'attaques de panique chez les patients répondeurs à la lamotrigine (104). Les auteurs s'interrogent dans ce contexte sur l'existence de deux sous-types différents de trouble bipolaire.

4.3.7 Comorbidités addictives

Young *et al* montrent que des scores élevés d'anxiété chez des patients bipolaires sont associés à plus d'abus d'alcool (103). Dans une autre étude menée chez 983 sujets inclus dans l'étude STEP-BD dont 70% avaient un trouble bipolaire de type 1, un âge plus jeune de début de la maladie bipolaire était associé à des taux plus élevés de troubles anxieux comorbides et d'abus de substances (105).

En cas de coexistence d'un trouble bipolaire et d'un TOC, le risque de comorbidité addictive est significativement plus élevé (64). D'autres auteurs retrouvent une majoration de la comorbidité addictive (87) et somatique (50) chez les patients atteints d'un trouble bipolaire avec un trouble anxieux comorbide, altérant en partie leur fonctionnement et leur qualité de vie (90). La présence d'une comorbidité avec un TSPT accroît également le risque de comorbidités addictives (87). Ces auteurs précisent que l'action délétère des troubles anxieux sur le cours évolutif du trouble bipolaire est indépendante de la présence de troubles addictifs, dont on sait qu'ils sont fréquemment comorbides.

Un antécédent d'attaques de panique est associé à plus de comportements addictifs selon l'étude NCS chez les individus souffrant d'un trouble bipolaire (89).

4.4 Impact clinique et pronostique du trouble bipolaire sur les troubles anxieux

Peu d'études se sont intéressées à l'impact du trouble bipolaire sur l'évolution des troubles anxieux.

4.4.1 Sur le trouble panique

Perugi *et al* ont montré, en 2001, qu'il existait lors des phases hypomaniaques une recrudescence des attaques de panique ainsi que, dans une proportion non négligeable de cas (28,6%), la survenue d'un trouble panique. Ces auteurs émettent l'hypothèse que le trouble panique et la manie dysphorique partagent le même spectre de pathologies (55).

Les deux pathologies, trouble panique et trouble bipolaire, auraient une relation familiale. Dans une étude menée chez 109 patients bipolaires et 226 personnes de leur fratrie, seuls les sujets souffrant d'un trouble bipolaire développent un trouble panique. Aucun des frères ou sœurs qui ne souffre pas d'un trouble bipolaire ne développe un trouble panique, et peu d'entre eux connaissent des attaques de panique sans trouble panique caractérisé (41).

Dans cette étude les auteurs observent que le trouble panique est associé exclusivement au trouble bipolaire et ne se manifeste pas en l'absence de ce trouble.

4.4.2 Sur le TAS

Perugi *et al* identifient que les symptômes d'anxiété sociale ont tendance à disparaître complètement lors d'un épisode hypomaniaque, pour laisser éventuellement place à une certaine désinhibition.

Le trouble bipolaire des parents peut avoir un impact sur l'anxiété sociale de leurs enfants. Henin *et al*, en 2005, montrent au cours d'une étude menée chez 117 enfants de parents bipolaires et souffrant d'un épisode dépressif majeur et 171 enfants de parents ne souffrant pas de ces pathologies, que les enfants dont les parents souffrent d'un trouble de l'humeur ont un risque majoré de développer une phobie sociale (61).

4.4.3 Sur le TOC

Le TOC ne s'amende pas lors des épisodes maniaques ou hypomaniaques. Ces mêmes auteurs montrent, en 2002, qu'il existe un taux significativement plus élevé d'obsessions à thématique sexuelle ainsi qu'un taux significativement plus faible de rituels d'ordre et de vérification (64).

4.4.4 Sur le TSPT

Simon *et al*, en 2006, se sont interrogés sur la nature d'une telle comorbidité. En effet, certaines caractéristiques du trouble bipolaire mettent le patient en position de vulnérabilité par rapport au risque de développer ou d'exacerber un TSPT : une humeur dépressive au moment d'un stress peut réduire les facultés de coping ; une humeur exaltée peut conduire à des prises de risques pouvant entraîner, par exemple, des accidents de la route ou des agressions. Ainsi, le trouble bipolaire serait un facteur de risque de TSPT.

4.4.5 Sur le TAG

Différencier un TAG de symptômes anxieux états et traits, fréquents et fluctuants chez le patient bipolaire à n'importe quel stade de la maladie, reste délicat. De même que pour le TAS, Henin *et al*, en 2005, montrent au cours d'une étude menée chez 117 enfants de parents bipolaires et souffrant d'un épisode dépressif majeur et 171 enfants de parents ne souffrant pas de ces pathologies, que les enfants dont les parents souffrent d'un trouble de l'humeur ont un risque majoré de développer un TAG (61).

5. Enjeux thérapeutiques

Le traitement des troubles anxieux comorbides au trouble bipolaire est complexe. En effet, le traitement de première ligne des troubles anxieux, un traitement antidépresseur, peut entraîner des épisodes hypomaniaques ou maniaques, ou expose le patient à un éventuel risque d'accélération des cycles. De même, la prescription de benzodiazépines peut exposer des patients à un risque de développer un abus ou une dépendance. En outre, elles ne peuvent représenter un traitement au long cours.

5.1 Tout trouble anxieux

5.1.1 Traitement des symptômes anxieux comorbides du trouble bipolaire

On retrouve dans la littérature deux essais randomisés ayant spécifiquement examiné le traitement des patients présentant un trouble bipolaire pour lesquels un trouble anxieux évolutif avait été diagnostiqué.

Un premier essai, mené en 2008, a inclus 47 patients suivis pour un trouble bipolaire (de types I et II), euthymiques depuis au moins deux mois (scores aux échelles de dépression HDRS < 8 et de manie YMRS < 13) et traités par lithium. Ces patients souffraient également d'un trouble anxieux évolutif actuel, et étaient randomisés en deux groupes : adjonction d'olanzapine (dose moyenne de 7,7mg/j) ou de lamotrigine (dose moyenne de 96,7mg/j). Les deux traitements ont apporté une réduction significative de l'anxiété, avec des scores diminués à l'échelle d'anxiété, la *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM-A). Il existait une efficacité comparable pour les deux molécules après douze semaines de traitement (106). La principale limite de cette étude est l'absence de bras placebo.

Un second essai thérapeutique randomisé s'est intéressé à 111 patients bipolaires souffrant de trouble panique ou de trouble anxieux généralisé comorbides d'un trouble bipolaire (de type I, de type II ou non spécifié). Cet essai comparatif évaluait l'effet de la rispéridone en monothérapie (dose moyenne de 2,5mg/j) versus placebo. Les auteurs concluaient à l'absence de supériorité de l'antipsychotique sur le placebo après huit semaines de traitement (107).

Le lithium est la molécule de référence dans le traitement du trouble bipolaire. Il n'est pas démontré dans les études une efficacité du lithium dans le traitement des troubles anxieux comorbides au trouble bipolaire.

5.1.2 Etudes rapportant un impact sur les symptômes anxieux du traitement des épisodes thymiques bipolaires (données indirectes)

Il existe dans la littérature plusieurs études ayant pour objectifs secondaires l'évaluation d'une efficacité thérapeutique sur la dimension anxieuse des traitements utilisés dans le trouble bipolaire. Ces études ont été réalisées pour la plupart auprès de patients souffrant d'une dépression bipolaire. L'olanzapine et la quétiapine réduisent les symptômes anxieux dans ce contexte. En effet, les données issues de ces essais sont en faveur d'une réduction significative des scores à l'échelle d'anxiété de Hamilton (HAM-A) par la quétiapine en monothérapie et l'olanzapine seule ou en association à la fluoxétine (108) (109).

Dans le premier essai, la quétiapine en monothérapie (n=361) était plus efficace que le placebo (n=181) dès la fin de la première semaine jusqu'à 8 semaines de traitement. Dans le deuxième essai, les deux groupes de traitement (olanzapine seule, n=370, et association olanzapine-fluoxétine, n=86) étaient significativement supérieurs au placebo (n=377) après évaluation des symptômes anxieux à 8 semaines de traitement. L'olanzapine en monothérapie ou bien en association avec un autre traitement (la fluoxétine) est efficace dans le traitement de la dépression bipolaire avec des symptômes anxieux associés (110). Une autre grande étude menée chez 509 patients souffrant d'une dépression bipolaire a comparé un traitement par 300mg/j ou 600mg/j de quétiapine (n=169) ou placebo (n=168) a retrouvé les mêmes résultats (111).

D'autres études comprenant des échantillons de patients plus petits, ont examiné l'effet potentiellement anxiolytique des anticonvulsivants chez des patients suivis pour une dépression bipolaire. Deux études sur l'acide valproïque suggèrent un effet anxiolytique en monothérapie chez des patients suivis pour un trouble bipolaire de type 1 (112) ou à cycles rapides (54). Dans une étude (N=43), l'adjonction de gabapentine (dose moyenne de 1,270mg/j) semble produire un effet anxiolytique et antidépresseur (113).

Certains auteurs montrent l'efficacité de certains traitements thymorégulateurs dans le traitement des troubles anxieux (114). Dans cette revue de la littérature publiée en 2006, les auteurs montrent qu'aucun essai randomisé contrôlé n'a été réalisé chez des patients atteints d'un trouble bipolaire et d'un trouble anxieux concomitant. Des essais contrôlés versus placebo rapportent l'efficacité du valproate dans le trouble panique ; de la lamotrigine, la rispéridone et l'olanzapine dans le TSPT ; et la rispéridone, l'olanzapine et la quétiapine dans le TOC réfractaire.

5.2 Trouble panique

Passmore *et al* ont mené en 2003 (104) un essai thérapeutique ouvert étudiant la lamotrigine versus lithium chez 164 patients. Les auteurs ont montré que la lamotrigine était significativement efficace à court et long terme dans le traitement du trouble panique chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire.

Lum *et al*, en 1991 (115), mènent un essai croisé comparatif chez 12 patients afin de mettre en évidence l'efficacité thérapeutique du valproate dans le trouble panique. Un essai randomisé ouvert a pu montrer plus récemment que le valproate était efficace dans le traitement du trouble panique chez 31 patients bipolaires, même après une faible réponse aux antidépresseurs (116).

Par ailleurs, des auteurs ont montré l'efficacité de la gabapentine dans le traitement du trouble panique non comorbide au trouble bipolaire (117).

5.3 TAS

La gabapentine a été étudiée dans le traitement du TAS dans un essai comparatif randomisé. Dans cet essai, ce traitement paraît efficace de manière significative dans la phobie sociale (118).

5.4 TOC

Le rapport de cas de deux patients souffrant d'un trouble bipolaire comorbide au TOC rapporte un amendement de leurs symptômes obsessionnels compulsifs après avoir reçu un traitement par divalproate seul pour le premier, et par l'association lamotrigine (100mg/j) et divalproate pour le second. Les patients étaient stables après deux ans de suivi (119). Le TOC était apparu avant le trouble bipolaire chez ces deux patients, comme rapporté dans plusieurs cas similaires (63).

On retrouve trois études examinant la réponse au traitement par olanzapine en cas de comorbidité. Dans une première étude, les auteurs concluent à une réponse thérapeutique inférieure chez les patients souffrant d'un épisode maniaque et de TOC par comparaison avec des patients n'ayant pas cette comorbidité (120). Les auteurs soulignent que le TOC comorbide au trouble bipolaire peut influencer sur l'efficacité des traitements utilisés à visée anti-maniaque. Une autre étude retrouve que l'olanzapine, associée à un autre traitement thymorégulateur ou un ISRS, permet un amendement des symptômes obsessionnels compulsifs. L'olanzapine paraît ici majorer l'efficacité de l'ISRS chez les patients souffrant d'un TOC résistant (121).

Deux rapports de cas mettent en évidence l'effet bénéfique de l'association d'un traitement antipsychotique à un traitement thymorégulateur conventionnel dans le traitement des symptômes obsessionnels compulsifs concernant la quétiapine d'une part (122) et l'aripiprazole d'autre part (123).

Chez les patients sans couverture thymorégulatrice, le traitement du TOC par clomipramine ou par ISRS est associé à des virages hypomaniaques voire maniaques chez les patients atteints de TOC et de trouble bipolaire, en particulier chez ceux n'ayant pas de traitement thymorégulateur concomitant. Une association de plusieurs thymorégulateurs (lithium, antiépileptiques) était nécessaire pour obtenir une rémission clinique chez 42,1% des patients et une association thymorégulateurs et antipsychotiques atypiques (clozapine, olanzapine, rispéridone) était nécessaire chez 10,5% d'entre eux (64).

Deux essais ont rapporté l'absence de supériorité du lithium sur le placebo en tant que traitement adjuvant du TOC résistant (124) (125).

Une méta-analyse récente d'essais comparatifs et randomisés rapporte un effet bénéfique des antipsychotiques atypiques en traitement adjuvant du TOC, concernant la rispéridone, l'halopéridol, la quétiapine et l'olanzapine. Parmi ces quatre antipsychotiques atypiques, la rispéridone a montré les résultats les plus concluants (126). Cependant, une revue a mis en évidence que seul un tiers des patients souffrant d'un TOC résistant connaissait une réponse favorable à un traitement adjuvant par antipsychotique (127). Les antipsychotiques atypiques apparaissent être une alternative thérapeutique dans le TOC réfractaire, mais peuvent entraîner des effets secondaires et ont une efficacité limitée (127).

Une étude a évalué l'adjonction de rispéridone à un traitement par ISRS chez les patients souffrant d'un TOC réfractaire. Les auteurs retrouvent que les patients les plus répondeurs sont ceux ayant un trouble bipolaire comorbide (128). Ce résultat a ensuite pu être répliqué en 2004 dans un rapport de cas (129). D'autres auteurs retrouvent que la rispéridone paraît être inefficace contre le trouble panique ou le TOC lorsque ces troubles sont associés au trouble bipolaire (130).

5.5 TAG

Dans un essai comparatif et randomisé récent, mené par Sheehan *et al* en 2013, la quétiapine paraît plus efficace que le valproate ou le placebo dans le traitement du trouble anxieux généralisé ou du trouble panique chez les patients bipolaires (131). L'olanzapine serait un traitement efficace en association à la fluoxétine dans le TAG résistant associé à un trouble bipolaire (132).

5.6 TSPT

On retrouve dans la littérature peu d'études ayant observé spécifiquement le traitement du TSPT comorbide au trouble bipolaire. En revanche, il existe un certain nombre de données concernant la prise en charge de l'état de stress post-traumatique avec un traitement peu conventionnel dans cette indication, les thymorégulateurs. Un rapport de cas a tout d'abord suggéré une efficacité du valproate dans le TSPT (133). *Hertzberg et al.*, en 1999, mettent en évidence l'efficacité de la lamotrigine dans la prise en charge du TSPT non comorbide au trouble bipolaire dans un essai contrôlé versus placebo (134). Plus récemment, une méta-analyse d'essais randomisés comparatifs, réalisée en 2008, a montré l'efficacité des antipsychotiques atypiques en monothérapie et en association, dans le traitement du TSPT (135).

5.7 Les interventions psychothérapeutiques

Deux cas de trouble bipolaire ont montré une amélioration à long terme du TOC comorbide avec un trouble bipolaire au cours d'une thérapie cognitive et comportementale (TCC) bihebdomadaire bien conduite, après stabilisation de l'humeur depuis au moins un an (136).

Une revue de la littérature, publiée en 2015 par *Stratford et al.*, incluant 22 études, a étudié l'efficacité de la TCC sur les symptômes anxieux chez des patients suivis pour un trouble bipolaire selon les critères du DSM-5 (137). La TCC, menée chez ces patients en phase euthymique, obtenue après une dépression ou une manie, apportait des bénéfices sur les symptômes anxieux inter-critiques. Elle apparaissait également efficace chez les patients souffrant de cyclothymie ou de cycles rapides.

Ainsi, on sait que la TCC constitue un traitement recommandé dans la prise en charge des troubles anxieux et il semble qu'elle soit également efficace en cas de comorbidité avec un trouble bipolaire. De même, la psychoéducation du patient et de sa famille a montré son efficacité dans la prise en charge des patients souffrant d'un trouble bipolaire. On pourrait imaginer un bénéfice à l'association de ces deux types de prise en charge chez ces patients comorbides, en complément d'un traitement médicamenteux et après stabilisation de l'humeur.

5.8 Recommandations

Il n'existe pas de recommandations concernant la prise en charge de la comorbidité entre trouble bipolaire de l'humeur et troubles anxieux. Nous nous sommes donc attachées à

rappeler brièvement les recommandations françaises concernant la prise en charge des troubles anxieux d'une part et du trouble bipolaire d'autre part.

5.8.1 Recommandations françaises de la prise en charge des troubles anxieux

Il est notable que ces recommandations s'intéressent aux troubles anxieux en dehors du trouble bipolaire et mentionnent bien évidemment les antidépresseurs en première ligne, ce qui ne pourrait ne pas s'appliquer aux patients comorbides, les antidépresseurs pouvant avoir un impact délétère sur le trouble bipolaire, comme nous l'avons déjà rappelé. Il est probable que ces patients doivent bénéficier d'autres thérapeutiques en première intention.

5.8.1.1 Prise en charge du trouble panique

Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), un traitement antidépresseur par inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou une prise en charge par une thérapie cognitive et comportementale sont recommandés dans la prise en charge des troubles anxieux (138). Les ISRS et la TCC ont montré la même efficacité dans la prise en charge des troubles anxieux. Si un ISRS n'est pas souhaitable, la clomipramine est recommandée. L'association médicament et TCC n'est pas recommandée.

Après une période de 12 semaines correspondant au traitement d'attaque et en cas de réponse favorable au traitement médicamenteux, le traitement doit être poursuivi pendant un an après la dernière attaque de panique voire plus dans les formes compliquées. Comme traitement préventif de la rechute, la TCC avec exposition aux situations anxiogènes et prévention de la réponse anxieuse peut être utilisée.

En cas d'échec des traitements initiaux après 12 semaines, on peut :

- associer la TCC au traitement médicamenteux (formes sévères ou résistantes)
- ajouter de la buspirone en cas de réponse partielle à un ISRS
- associer une benzodiazépine de façon ponctuelle et pour gérer les crises.

5.8.1.2 Prise en charge du TAS

Il existe plusieurs traitements disponibles ; toujours selon la HAS, le traitement médicamenteux recommandé en première intention est les ISRS (138). La paroxétine, l'escitalopram et la venlafaxine ont une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour le TAS. Ils sont réservés aux formes sévères avec retentissement socio-professionnel.

Le propranolol peut être utilisé ponctuellement sur des situations d'anxiété de performance (138). Il existe d'autres traitements en deuxième intention, qui sont recommandés mais qui n'ont pas l'AMM : moclobémide, gabapentine, iproniazide, après avis spécialisé. Les benzodiazépines peuvent être utilisées en association au traitement de fond sur de courtes durées en cas d'anxiété aiguë invalidante (138).

La TCC constitue un autre traitement disponible, de type thérapie cognitive, thérapie d'exposition et d'affirmation de soi, dans le cadre d'une thérapie individuelle ou de groupe). La relaxation apparaît complémentaire de ces techniques (138). Les ISRS et la TCC ont montré la même efficacité dans le traitement de la phase aiguë. En cas de réponse favorable au traitement après 12 semaines, celui-ci devra être poursuivi pendant 6 à 12 mois. L'association TCC et traitement médicamenteux sera envisagée en cas d'échec des traitements prescrits individuellement.

5.8.1.3 Prise en charge du TOC

Les ISRS sont les traitements de choix en première intention : fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline (138). La clomipramine serait aussi efficace que les ISRS. En cas d'échec d'un traitement, un autre ISRS ou la clomipramine doivent être essayés. En cas de TOC résistant au traitement, buspirone, lithium ou un antipsychotique atypique peuvent être essayés en association avec les antidépresseurs ; il s'agit alors d'une prescription hors AMM.

Les TCC sont les traitements de choix, avec des techniques d'exposition avec prévention de la réponse (138). L'association ISRS et TCC est proposée d'emblée dans les formes sévères ou après échec d'un ISRS ou de la clomipramine utilisés en monothérapie pendant au moins 12 semaines ou de la TCC seule. En cas de TOC résistant, la stimulation cérébrale profonde a montré des résultats préliminaires positifs, mais cette technique est toujours en cours d'évaluation (138).

En cas de réponse favorable au traitement médicamenteux, celui-ci devra être poursuivi durant un an après la disparition des symptômes, à la posologie efficace ayant permis la rémission des troubles. La posologie devra ensuite être diminuée de 15 à 20% tous les 6 mois. Le traitement peut être poursuivi pendant plusieurs années.

Chez l'enfant, le traitement recommandé est la TCC incluant l'exposition avec prévention de la réponse (138). Elle doit impliquer la famille ou les personnes prenant en charge l'enfant. Les ISRS peuvent être envisagés si la réponse à la TCC est insuffisante et après avis multidisciplinaire : la fluvoxamine (âge > 8 ans) et la sertraline (6-17 ans) ont l'AMM chez l'enfant. Ils doivent être prescrits en association à la TCC. Le traitement pourra être poursuivi durant les 6 mois suivant la rémission. En cas d'échec de l'association TCC et ISRS, un autre ISRS ou la clomipramine pourront être essayés.

5.8.1.4 Prise en charge du TAG

On retrouve comme techniques possibles de prise en charge psychothérapeutique du TAG la TCC, la psychothérapie analytique ou la gestion de l'anxiété par soi-même (fondée sur la TCC et les techniques de relaxation) (138). La TCC et le traitement médicamenteux

ont une efficacité équivalente. En première intention, les médicaments que l'on peut proposer sont la paroxétine, l'escitalopram ou la venlafaxine. La buspirone et la prégabaline ont également une AMM dans cette indication. Les benzodiazépines et la buspirone ne doivent pas être prescrites comme traitement de fond mais peuvent être utilisées ponctuellement, lors de manifestations aiguës. La TCC doit être privilégiée par rapport au traitement médicamenteux (138). La durée du traitement est d'au moins six mois après obtention de la rémission.

5.8.1.5 Prise en charge du TSPT

Le traitement psychothérapeutique de choix est la TCC centrée sur le traumatisme ou la désensibilisation avec mouvements oculaires selon la technique de l'EMDR (*Eye Movement Desensitization and Reprocessing*) (138). L'EMDR est contre-indiquée en cas de pathologie psychotique. Les techniques d'hypnose peuvent être utilisées sur certains symptômes (cauchemars, douleurs, anxiété) (138). Le traitement psychothérapeutique est proposé quel que soit le délai écoulé depuis le traumatisme. Le traitement médicamenteux est utilisé dans les formes chroniques évoluant depuis plus d'un an. La paroxétine est la seule molécule ayant l'AMM dans cette indication. D'autres traitements peuvent être utilisés en cas d'échec de la paroxétine, hors AMM : d'autres ISRS (fluoxétine, sertraline, fluvoxamine) ou les antidépresseurs tricycliques (imipramine ou amitriptyline). La durée du traitement doit être d'au moins un an s'il est efficace. L'association TCC et ISRS peut être d'efficacité supérieure à celle de chaque traitement isolément (138).

5.8.2 Recommandations françaises de la prise en charge du trouble bipolaire

Ces recommandations ont été élaborées en dehors de la comorbidité avec le trouble bipolaire. Cependant, comme nous l'avons vu, une action positive sur l'humeur peut avoir un impact sur l'expression symptomatique de certains troubles anxieux.

5.8.2.1 Traitement des épisodes maniaques

Selon les recommandations de la HAS (139), pour les patients ne recevant aucun traitement, le traitement des épisodes aigus maniaques, mixtes ou hypomaniaques repose en première intention sur :

- le lithium
- le divalproate de sodium
- les antipsychotiques atypiques : olanzapine, rispéridone, aripiprazole, quétiapine

Pour les patients recevant déjà un traitement psychotrope, il est recommandé de changer de traitement ou d'associer les traitements ci-dessus. En cas de résistance à ces premiers traitements et à leurs associations, il peut être prescrit en deuxième intention :

- la carbamazépine
- le valpromide
- l'oxcarbazépine
- les antipsychotiques de première génération (hors AMM)
- les autres antipsychotiques de seconde génération (hors AMM) : amisulpride ou clozapine

Des recommandations formalisées d'experts ont été publiées plus récemment, en 2014, par l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie (AFPBN) sur le dépistage et prise en charge du trouble bipolaire (140). Elles ont pour but de fournir au praticien un outil actualisé sur les thérapeutiques existant à la phase aiguë et au long cours. Elles sont résumées dans le Tableau 8.

Tableau 8. Recommandations de la AFPBN dans la prise en charge de la manie et de l'hypomanie

	<i>Manie</i>	<i>Hypomanie</i>
1ère ligne	Lithium Anticonvulsivants (valproate ou valpromide) AP2G : aripiprazole, olanzapine, quétiapine, rispéridone ECT	Lithium Anticonvulsivants (valproate ou valpromide) AP2G : aripiprazole, olanzapine, quétiapine, rispéridone
2ème ligne	AC : carbamazépine, oxcarbazépine AP2G : amisulpride, clozapine AP1G : halopéridol, loxapine	AC : carbamazépine, oxcarbazépine AP2G : amisulpride AP1G : halopéridol

AC : anticonvulsivants ; AP2G : antipsychotiques de 2^{ème} génération ; AP1G : antipsychotiques de 1^{ère} génération ; ECT : électro convulsivothérapie

5.8.2.2 Traitement des épisodes dépressifs

La prise en charge d'une dépression bipolaire selon les recommandations HAS (139), pour les patients non traités, propose d'introduire un traitement antidépresseur (hors AMM) mais uniquement sous couverture d'un traitement thymorégulateur (lithium, divalproate de sodium, carbamazépine). D'autres traitements du trouble bipolaire peuvent être prescrits hors AMM : l'olanzapine, la rispéridone, l'aripiprazole ou la lamotrigine.

L'AFPBN propose quant à elle une autre stratégie thérapeutique détaillée dans le Tableau 9.

Tableau 9. Recommandations de la AFPBN dans la prise en charge de la dépression bipolaire

<i>Dépression bipolaire</i>	
1^{ère} ligne	Lithium AC : lamotrigine AP2G : quéliapine ECT
2^{ème} ligne	AC : carbamazépine, oxcarbazépine, valproate, valpromide AP2G : aripiprazole, olanzapine

AC : anticonvulsivants ; AP2G : antipsychotiques de 2^{ème} génération ; ECT : électroconvulsivothérapie

5.8.3 Recommandations françaises de la prise en charge des troubles anxieux comorbides au trouble bipolaire

Il n'existe pas de recommandations françaises traitant de la prise en charge des troubles anxieux comorbides au trouble bipolaire. Comme nous l'avons vu, il existe des recommandations pour chacun de ces troubles sans qu'ils ne soient considérés comme co-occurrents. Cependant, la règle veut que le trouble de l'humeur soit traité avant le trouble anxieux, autrement dit que le trouble anxieux soit pris en charge une fois l'euthymie obtenue.

Une équipe française propose des recommandations sur la prise en charge d'un trouble anxieux comorbide au trouble bipolaire (141). Selon ces auteurs, l'aggravation pronostique est significative d'où l'intérêt de traiter ces patients efficacement. Le consensus veut que le trouble anxieux soit traité une fois l'euthymie obtenue. Les principes généraux de cette prise en charge sont :

- Optimiser la thymorégulation, vérifier l'observance
- Limiter les excitants : tabac, alcool, caféine
- Rechercher une comorbidité addictive, somatique ou une complication des traitements (hyperthyroïdie)
- Evaluer les facteurs de stress psychosociaux et envisager une prise en charge médico-sociale
- Evaluer le patient et sa famille (régularité des rythmes de vie, repérage des symptômes prodromaux)

En cas de persistance des symptômes anxieux après la mise en place de ces mesures, différentes possibilités apparaissent en fonction du contexte :

- Patients déjà stabilisés sous lithium : intérêt de la lamotrigine ou de l'olanzapine comme traitement adjuvant (niveau de preuve II)
- Patients en rechute dépressive : intérêt de l'olanzapine seule ou en association à la fluoxétine (niveau de preuve II)
- Intérêt du valproate seul ou en association au lithium et/ou à la carbamazépine dans le trouble bipolaire à cycles rapides avec TP ou TAG comorbide (niveau de preuve II)
- Benzodiazépines en traitement d'appoint de courte durée et en privilégiant les molécules de demi-vie longue en raison du risque de pharmacodépendance
- ISRS et IRSNa à utiliser en association avec un thymorégulateur et sous surveillance étroite en raison du risque de virage de l'humeur
- Psychothérapie de soutien et thérapies cognitives et comportementales.

5.8.4 Recommandations internationales de la prise en charge des troubles anxieux comorbides au trouble bipolaire

Il n'existe pas de recommandations internationales traitant de la prise en charge de la comorbidité des troubles anxieux et du trouble bipolaire, en dehors d'une publication datant de 2012 par la CANMAT (*Canadian Network for Mood Treatments*). Elle propose des recommandations fondées sur une revue de la littérature, en tenant compte du niveau de preuve des essais thérapeutiques ainsi que des opinions cliniques des auteurs. Les antipsychotiques atypiques, les antidépresseurs et les benzodiazépines sont cités comme des agents ayant montré une efficacité dans la réduction des symptômes anxieux dans le trouble bipolaire (142). Le consensus d'experts suggère que le divalproate de sodium, la gabapentine, la quétiapine, et l'olanzapine sont un traitement de première ligne des troubles anxieux comorbides au trouble bipolaire. Ils proposent plusieurs niveaux de recommandations :

- En première intention : gabapentine, quétiapine
- En seconde intention : divalproate de sodium, lamotrigine, ISRS, olanzapine, association olanzapine-fluoxétine
- En troisième intention : lithium, rispéridone, aripiprazole, prégabaline, benzodiazépines à demi-vie intermédiaire ou longue

DEUXIEME PARTIE : PRESENTATION DE L'ETUDE PERSONNELLE

Comme nous l'avons montré dans notre première partie, les troubles anxieux peuvent être fréquemment retrouvés chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire. A la suite de ce constat qui correspond à notre expérience pratique, nous avons mené une étude personnelle chez des patients hospitalisés pour un trouble bipolaire de l'humeur afin d'observer la comorbidité anxieuse et son évolution après la mise en place d'un traitement pour le trouble thymique.

1. Objectifs de l'étude

Nous avons recherché chez des patients hospitalisés en psychiatrie pour un trouble bipolaire la présence d'une comorbidité anxieuse et étudié l'évolution clinique du trouble anxieux au cours d'un épisode dépressif, hypomaniaque ou maniaque. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'évolution des symptômes anxieux lors des épisodes thymiques et de leur traitement, chez des patients adultes souffrant d'un trouble bipolaire de l'humeur de type I, II ou III, au moment de l'admission à l'hôpital, lors de leur sortie définitive et trois mois après la sortie.

Les objectifs secondaires étaient de décrire: (i) la prévalence des troubles anxieux dans le trouble bipolaire, (ii) le niveau d'anxiété en fonction de l'état thymique, (iii) l'impact du traitement du trouble bipolaire sur l'anxiété.

2. Méthodes

2.1 Population étudiée

2.1.1 Recrutement des sujets

Les participants à cette étude étaient des patients hospitalisés en psychiatrie, dans une unité spécialisée dans le trouble bipolaire, pour la prise en charge d'un épisode dépressif majeur ou d'un épisode hypomaniaque ou maniaque dans le cadre d'un trouble bipolaire de l'humeur. Le diagnostic de trouble bipolaire de l'humeur pouvait être connu antérieurement à l'hospitalisation ou posé au cours de l'hospitalisation.

Les données de l'étude ont ainsi été recueillies prospectivement auprès de patients hospitalisés à temps complet entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 octobre 2014, dans une unité ouverte (unité Carreire 3) du pôle universitaire de Psychiatrie de l'adulte dirigé par le Professeur Verdoux, au sein du Centre Hospitalier Charles Perrons à Bordeaux.

2.1.2 Critères d'inclusion

Pour être inclus, les patients devaient présenter les critères suivants :

- être âgés de plus de 18 ans
- souffrir d'un trouble bipolaire de l'humeur
- être hospitalisé dans l'unité Carreire 3
- donner leur consentement écrit pour leur participation dans l'étude
- parler et comprendre le français

2.1.3 Critères d'exclusion

Les patients ne pouvaient être inclus s'ils :

- souffraient d'un retard mental ne permettant pas de comprendre les objectifs et la méthode de l'étude
- avaient un antécédent de traumatisme crânien
- souffraient d'un trouble schizo-affectif
- présentaient un trouble d'usage de substances (alcool et/ou autres substances) actuel.

2.2 Recueil des données

2.2.1 Modalités de recueil

Les données ont été recueillies au cours d'un entretien d'une heure peu après leur admission, à la sortie de l'hospitalisation puis trois mois après la sortie de l'hospitalisation. Les données ont été complétées par une consultation du dossier médical informatisé lorsque c'était nécessaire. Un consentement éclairé du patient était obtenu au cours du premier entretien.

2.2.2 L'entretien d'inclusion

L'entretien d'inclusion était effectué à l'aide d'une feuille de recueil de données que nous avons élaborée (voir annexes). Nous avons recueilli les informations suivantes :

- les données sociodémographiques : âge et sexe
- le motif d'admission : épisode maniaque, épisode dépressif majeur, épisode hypomaniaque, la présence de caractéristiques mixtes associées ou non
- l'anamnèse du trouble bipolaire était effectuée, pour cela étaient recherchés :

- la polarité du premier épisode
- le nombre d'épisodes thymiques antérieurs, en distinguant épisodes dépressifs, hypomaniaques et maniaques
- le nombre d'hospitalisations : libres, en soins psychiatriques à la demande d'un tiers et en soins psychiatriques à la demande du représentant de l'état
- l'âge du diagnostic
- l'âge du début des troubles
- l'historique des traitements antérieurs : traitements antidépresseur, thymorégulateur et/ou antipsychotique
- un antécédent de tentative de suicide et, le cas échéant, le nombre de tentatives de suicide

La sévérité de l'épisode thymique était évaluée à l'admission à l'aide de deux échelles, choisies en fonction de l'état clinique du patient : l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (136) lorsqu'il présentait un épisode dépressif ou l'échelle de manie de Bech et Rafaelsen (137) lorsqu'il s'agissait d'une (hypo)manie.

On poursuivait l'évaluation à l'aide d'un entretien diagnostique structuré, le MINI (*Mini International Neuropsychiatric Interview*), version 5.0 (135). Cet outil nous permettait d'évaluer différentes catégories diagnostiques, actuelles ou passées :

- la polarité de l'épisode thymique actuel et la recherche d'épisodes thymiques passés
- l'évaluation du risque suicidaire
- la présence de comorbidités anxieuses
- la recherche de comorbidités autres : addictives (abus/dépendance), troubles du comportement alimentaire (anorexie, boulimie).

Les troubles anxieux comorbides recherchés par le MINI étaient les suivants : trouble panique, agoraphobie, phobie sociale, trouble obsessionnel compulsif, état de stress post-traumatique, trouble anxieux généralisé. En fonction des troubles anxieux mis en évidence, une évaluation spécifique de chaque trouble anxieux était effectuée aux trois temps d'évaluation.

Une évaluation de l'intensité anxieuse a également été effectuée de manière systématique au cours de chaque entretien, à l'aide de la STAI (*State Trait Anxiety Inventory*) (132).

2.2.3 Echelle d'anxiété de Spielberger

La *State Trait Anxiety Inventory* de Spielberger est un inventaire trait-état permettant d'évaluer l'intensité de la symptomatologie anxieuse (143). La STAI-Y ou inventaire d'anxiété trait/état est un questionnaire d'auto-évaluation basé sur le paradigme de l'anxiété trait/état.

L'anxiété peut être temporaire, comme une réaction émotionnelle au moment de l'entretien, elle est alors appelée « anxiété état », ou bien elle peut être plus durable, on la nomme alors « anxiété trait ». On évalue alors le niveau d'anxiété habituel, dans la période de temps actuelle.

La structure de ce questionnaire comporte 20 items évaluant l'anxiété état afin de savoir ce que le sujet ressent sur le moment (forme Y-A) et 20 autres items évaluant l'anxiété trait pour savoir ce que le sujet ressent généralement (forme Y-B). Les réponses sont effectuées sur une échelle en 4 points allant de non/oui (forme A) et presque jamais à presque toujours (forme B). Chaque item est évalué de 1 à 4 (4 étant le score d'anxiété le plus fort) conduisant à une note totale variant de 20 à 80 par facteur. On peut classer les notes en cinq niveaux : supérieur à 65 (très élevée), de 56 à 65 (élevée), 46 à 55 (moyen), 36 à 45 (faible), inférieur à 35 (très faible). Les notes de 46 à 55 sont considérées comme les notes limites de la zone moyenne.

2.2.4 Le MINI

Le *Mini International Interview Diagnostic* a été développé pour fournir un entretien diagnostique structuré compatible avec les critères diagnostiques du DSM IV de l'Association Américaine de Psychiatrie et de la 10ème édition de la Classification Internationale des Maladies 10 (CIM10). Son but est de pouvoir explorer les principaux troubles psychiatriques de l'axe I. Une vingtaine de minutes est en moyenne nécessaire pour interroger sur l'ensemble des modules.

Une seule version à 120 items est mise à jour régulièrement en fonction de l'évolution des classifications DSM et CIM. Le « MINIPlus » est une version plus détaillée du MINI. Le « MINI Screen » permet une utilisation en médecine générale (144). Il existe également une version pour les enfants et adolescents (MINI-KID) (145). Il existe de nombreuses traductions du MINI, concernant la version française, on retrouve une étude ayant validé la version française du MINI pour les diagnostics de trouble psychotique et troubles de l'humeur (146).

Les modalités de réponse à l'ensemble des questions sont « oui » « non ». Si les réponses à ces questions sont positives, les suivantes sont posées, permettant ainsi de valider ou d'invalider le diagnostic concerné. La principale critique concerne le manque de spécificité du MINI. Les réponses dichotomiques ne permettent pas d'évaluer la sévérité des troubles et leur retentissement fonctionnel.

2.2.5 Echelle de dépression de Montgomery et Asberg

La *Montgomery and Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) est un instrument d'hétéro-évaluation comportant 10 items cotés de 0 à 6, soit avec un score maximal de 60. Le seuil retenu de dépression est de 15, un épisode dépressif majeur est dit modéré avec un score total de 30 à 35, et sévère avec un score total supérieur à 35 (147).

2.2.6 Echelle de manie de Bech et Rafaelsen

Cette échelle comporte 11 items cotés de 0 à 4 : activité motrice, activité verbale, fuite des idées, voix-niveau sonore, hostilité-fureur, humeur-sentiment de bien-être, estime de soi, contact, sommeil, activité sexuelle, activité au travail et intérêt. Un score total de 6 à 14 signe la présence d'une hypomanie, un score supérieur ou égal à 15 signe une manie (148).

2.2.7 Evaluations psychométriques des troubles anxieux

Les échelles spécifiques de chaque trouble anxieux étaient proposées au patient inclus, lorsque la MINI permettait de déceler un trouble anxieux. L'échelle correspondant au diagnostic était alors remplie par le patient aux trois temps de l'évaluation.

2.2.7.1 Le questionnaire d'attaques de panique de Salkovskis

La fiche de Salkovskis est un auto-questionnaire dans lequel le patient doit rapporter les symptômes physiques ressentis ou les cognitions anxieuses lors de ses attaques de panique. Il doit évaluer l'intensité des symptômes ressentis de 0 « pas du tout » à 4 « très intense ».

2.2.7.2 Le questionnaire des cognitions agoraphobiques de Chambless

Le questionnaire des cognitions agoraphobiques de Chambless a été validé en français en 1998 (149). Il comporte 14 items mesurant l'intensité et la fréquence des cognitions comportementales ou sociales lorsqu'il se sent anxieux. Ces items font référence à des pensées telles que « je vais faire une crise cardiaque », le sujet doit évaluer la fréquence sur une échelle de 1 « jamais » à 4 « toujours ». Un score supérieur ou égal à 10 signe une agoraphobie.

2.2.7.3 L'échelle d'Anxiété Sociale de Liebowitz

L'échelle d'anxiété sociale de Liebowitz a été développée en 1987 afin d'évaluer l'anxiété et l'évitement selon deux situations différentes, les interactions sociales et la performance. Il existe une version française validée (150). Cette échelle comporte 24 items, dont 12 sont des situations d'interactions sociales 12 des situations de performance. La passation peut s'effectuer en auto- ou en hétéro-questionnaire. L'anxiété et l'évitement du sujet sont dans chaque situation séparément évalués et cotés de 0 à 3 (pour l'anxiété 0 = aucune, 1 =

légère, 2 = moyenne et 3 = sévère ; pour l'évitement 0 = jamais, 1 = occasionnel, 2 = fréquent et 3 = habituel). Il y a deux scores principaux allant de 0 à 72 pour l'anxiété et l'évitement, dont deux sous-scores pour l'anxiété dans les situations d'interactions sociales (0-36) et les situations de performance (0-36) et deux sous-scores identiques dans l'évitement pour ces deux situations. Un score total inférieur ou égal à 51 signifie une anxiété sociale légère, on définit une anxiété sociale modérée avec un score total entre 52 et 81, et une anxiété sociale sévère avec un score total supérieur à 82.

2.2.7.4 La Yale-Brown Obsessive-compulsive Scale (Y-BOCS)

L'objectif de cette échelle est de mesurer la sévérité et le type de symptômes décrits par les patients souffrant de TOC. Il s'agit d'un hétéro-questionnaire semi-structuré, qui permet d'évaluer chaque item dans la semaine qui a précédé l'entretien d'évaluation. Elle comporte 10 items cotés de 0 à 4, les questions 1 à 5 ont trait aux obsessions et les questions 6 à 10 ont trait aux comportements compulsifs. Ces 10 items mesurent aussi bien pour les obsessions que pour les compulsions cinq dimensions : le temps occupé par les comportements ou les pensées pathologiques, l'interférence avec la vie quotidienne, le niveau de détresse, la résistance aux phénomènes pathologiques, et le degré de contrôle exercé sur celui-ci. On obtient un score global allant de 0 à 40, on parlera de TOC infra-clinique pour un score de 0 à 7 et d'un TOC sévère pour un score total supérieur à 32. Une version française a été validée en 1989 (151).

2.2.7.5 La PTSD checklist scale (PCLS)

En cas de TSPT, l'échelle de mesure de l'état de stress post-traumatique ou la PTSD checklist scale (PCLS) a été proposée au patient. C'est un auto-questionnaire bref et simple composé de 17 items évaluant l'intensité des 17 symptômes de TSPT présentés dans le DSM-IV, cotée par le sujet sur une échelle de 1 à 5. Les 17 items peuvent être regroupés en 3 sous-échelles correspondant aux 3 sous-syndromes principaux du TSPT : la répétition (items de 1 à 5), l'évitement (items de 6 à 12) et l'hyperactivité neurovégétative (items de 13 à 17).

2.2.7.6 Questionnaire sur les inquiétudes de Penn State

Ce questionnaire d'auto-évaluation comportant 16 items évalue les inquiétudes selon cinq caractéristiques allant de « pas du tout correspondant » à « extrêmement correspondant ». Un score entre 55 et 75 signe la présence d'un TAG. Ce questionnaire a été développé en 1990 (152) et validé en français en 1992 (153).

2.2.8 Les entretiens de suivi

Lors de l'entretien de fin d'hospitalisation, nous avons recueilli le niveau d'anxiété des patients à l'aide de la STAI, ainsi que le traitement psychotrope de sortie. Si le patient souffrait d'un trouble anxieux comorbide au trouble de l'humeur identifié en début d'hospitalisation, on mesurait la sévérité du ou des trouble(s) anxieux grâce à l'échelle correspondante.

Trois mois après la fin de l'hospitalisation, le patient était appelé par téléphone. Lorsque le patient était joint, une date de consultation était convenue avec lui. Nous avons recueilli lors d'un entretien le niveau d'anxiété du patient à l'aide de la STAI, ainsi que son traitement psychotrope prescrit au cours de dernier mois écoulé. Le trouble anxieux était également évalué à distance de l'hospitalisation grâce à l'échelle correspondante.

2.3 Définition des variables

2.3.1 Caractéristiques sociodémographiques

Seuls l'âge et le sexe des patients étaient répertoriés.

2.3.2 Caractéristiques cliniques psychiatriques

Le motif d'admission distinguait manie, hypomanie ou dépression. Pour chaque indication, les caractéristiques mixtes étaient identifiées de manière dichotomique (oui / non). L'état clinique du patient à l'entrée était vérifié, afin d'observer s'il corroborait avec le motif d'admission. La polarité du premier épisode thymique, le nombre d'épisodes thymiques antérieurs dépressifs, maniaques ou hypomaniaques, le nombre d'hospitalisations en psychiatrie en soins libres, à la demande d'un tiers ou à la demande du représentant de l'état étaient notés. L'âge du début des troubles et l'âge du diagnostic de leur trouble bipolaire étaient répertoriés. Les antécédents de tentative de suicide étaient identifiés de manière dichotomique (oui / non) et le nombre de tentatives de suicide était demandé lorsqu'il existait un antécédent de tentative de suicide.

L'historique des traitements antérieurs était répertorié par classe thérapeutique de manière dichotomique (oui / non): antidépresseurs, thymorégulateurs, antipsychotiques. Le traitement médicamenteux était recueilli de cette manière à l'entrée de l'hospitalisation, à la sortie et trois mois après la sortie de l'hospitalisation.

Les scores aux échelle d'évaluation étaient répertoriées comme suit :

- la STAI-Y étaient notée pour les trois temps d'évaluation
- la MADRS et l'échelle de Bech étaient notées en fonction du type d'épisode thymique à l'entrée de l'hospitalisation, aux trois temps de l'évaluation

- les résultats diagnostiques du MINI étaient définis de manière dichotomique pour chaque item diagnostique, lors de l'admission à l'hôpital
- les résultats des échelles spécifiques de chaque trouble anxieux étaient notés lorsque c'était pertinent, aux trois temps d'évaluation

2.4 Méthodes statistiques

Nous avons réalisé dans un premier temps une analyse descriptive des principales caractéristiques de notre population. Ces analyses descriptives des variables recueillies ont été effectuées en calculant le nombre et la fréquence pour les variables qualitatives, ainsi que la moyenne et l'écart-type pour les variables quantitatives. Les analyses ont été effectuées avec le logiciel STATA 11.

Dans un deuxième temps, nous avons réalisé des analyses de comparaison des données quantitatives à l'aide du test non-paramétrique de Wilcoxon. Les différences observées par ce test ont été considérées comme statistiquement significatives avec une valeur p inférieure à 0,05. Nous avons comparé :

- le niveau d'anxiété au début et à la fin de l'hospitalisation
- le niveau d'anxiété et l'intensité dépressive en fonction de la présence ou l'absence d'un trouble anxieux

3. Résultats

3.1 Caractéristiques de l'échantillon

3.1.1 Nombre de sujets inclus et caractéristiques sociodémographiques

Durant la période d'inclusion, trente-sept patients ont été inclus, dont 31 femmes (83,8%) et six hommes (16,2%). L'âge moyen de notre échantillon était de 41 ans (ET=14,08) avec une étendue de 19 à 75 ans, pour une médiane à 40 ans (IIQ=30-49). Ces 37 patients ont été vus lors de leur admission dans l'unité et 36 d'entre eux à l'approche de leur sortie définitive, un patient étant sorti contre avis médical de manière non prévue. Malheureusement, seulement quatre de ces patients ont pu être revus trois mois après leur sortie d'hospitalisation, tel que c'était convenu avec eux.

3.1.2 Diagnostics

3.1.2.1 Motif d'hospitalisation

Notre échantillon se répartissait suivant les diagnostics répertoriés dans le DSM-5, à leur entrée dans l'unité (Tableau 10).

Tableau 10. Indication de l'hospitalisation

	<i>Motif d'admission retenu initialement</i>	<i>Diagnostic retenu en fin d'hospitalisation</i>
Diagnostic DSM 5	Fréquence N (%)	Fréquence N (%)
Dépression bipolaire	31 (83,78%)	29 (78,38%)
Episode maniaque	6 (16,22%)	8 (21,62%)
Présence de caractéristiques mixtes	22 (59,46%)	25 (67,57%)
Episode hypomaniaque	0	0

3.1.2.2 Sévérité de l'épisode thymique

Les scores à la MADRS et les scores à la BECH étaient évalués à l'admission afin d'objectiver la sévérité de l'épisode thymique. Le score moyen obtenu à l'échelle MADRS était de 26,32 (ET=7,39) avec une étendue de [15-49] et une médiane de 25 (IIQ=21-32), évalué chez 31 patients. Le score moyen obtenu à l'échelle de manie de BECH est de 20,66 (ET=7,42) avec une étendue de [12-32] et une médiane de 18,5 (16-27) ; il était évalué chez 6 patients.

3.1.3 Histoire de la maladie

3.1.3.1 Polarité du premier épisode thymique

Trente-quatre sujets ont présenté un premier épisode thymique dépressif (91,89%) et trois patients un premier épisode maniaque (8,11%).

3.1.3.2 Nombre d'épisodes thymiques

Le nombre moyen d'épisodes dépressifs antérieurs était de 2,51 (ET=1,77) avec une étendue de 1 à 10 et une médiane de 2 (IIQ=1-3). Le nombre moyen d'épisodes maniaques était de 0,45 (ET=0,86) avec une étendue de 0 à 3 et une médiane de 0 (IIQ=0-1). Enfin, le nombre moyen d'épisodes hypomaniaques était de 0,70 (ET=1,10) avec une étendue de 0 à 5 et une médiane de 0 (IIQ=0-1).

3.1.3.3 Nombre d'hospitalisations antérieures en psychiatrie

Tous les patients inclus, à l'exception d'un seul patient qui était hospitalisé en soins psychiatriques à la demande d'un tiers, étaient hospitalisés en soins libres. Seize patients étaient hospitalisés pour la première fois en soins libres, 9 pour la deuxième fois et 8 pour la troisième fois. Quatre patients avaient présenté plus de trois hospitalisations antérieures.

Tableau 11. Distribution du nombre d'antécédent d'hospitalisation

<i>Nombre d'hospitalisations antérieures</i>		<i>Fréquence n (%)</i>
1	hospitalisation	14 (37,84%)
2	hospitalisations	10 (27,03%)
3	hospitalisations	8 (21,62%)
4	hospitalisations	2 (5,41%)
5	hospitalisations	1 (2,70%)
8	hospitalisations	1 (2,70%)
10	hospitalisations	1 (2,70%)

Le nombre moyen d'hospitalisations libres antérieures était de 2,29 (ET=1,92) avec une étendue de [1-10] et une médiane de 2 (IIQ=1-3). Le nombre moyen d'hospitalisations antérieures en soins psychiatriques à la demande d'un tiers était de 0,08 (ET=0,27) avec une étendue de [0-1] et une médiane de 0 (IIQ=0-0). Enfin, le nombre moyen d'hospitalisations antérieures en soins psychiatriques à la demande du représentant de l'été était de 0,27 (ET=0,16) avec une étendue de [0-1] et une médiane de 0 (IIQ=0-1).

3.1.3.4 Âge d'apparition des premiers symptômes et âge du diagnostic

L'âge moyen du diagnostic était de 36 ans (ET=13,47) avec une étendue de 19 à 75 et une médiane de 34 (IIQ=27-44). L'âge moyen de début des troubles était de 26 ans (ET=10,17) avec une étendue de 12 à 50 et une médiane à 24 (IIQ=18-30).

3.1.3.5 Antécédents de tentatives de suicide

Le nombre moyen de tentatives de suicide était de 1,59 (ET=2,72) avec une étendue de 0 à 6 et une médiane de 1 (IIQ=0-2). Seize patients n'ont jamais présenté de tentative de suicide (43,24%), huit sujets ont fait une tentative de suicide (21,62%) et treize sujets ont fait au moins deux tentatives de suicide (35,14%).

Tableau 12. Nombre de tentatives de suicide

<i>Nombre de tentatives de suicide</i>	<i>Fréquence N (%)</i>
0	16 (43,24%)
1	8 (21,62%)
2	6 (16,22%)
3	3 (8,11%)
4	1 (2,70%)
5	1 (2,70%)
6	1 (2,70%)
15	1 (2,70%)

3.1.3.6 Historique des traitements

Vingt-huit patients (75,68%) avaient déjà reçu un traitement antidépresseur, 18 (48,65%) un traitement thymorégulateur et 19 (51,35%) un traitement antipsychotique.

3.1.4 Evaluation dimensionnelle de l'anxiété

La sévérité du niveau d'anxiété trait et état était mesurée à l'aide de l'échelle de Spielberger. Les scores de la STAI étaient, à l'admission, en moyenne de 106,6 (ET=23,5) avec une étendue de 49 à 148, et une médiane de 110 (IIQ=91-126), en additionnant les deux sous-échelles. A la sortie, on retrouvait un score moyen de 82,4 (ET=17,0) avec une étendue de 45 à 130 et une médiane de 78,5 (IIQ 74,5-93). Trois mois après la sortie, chez quatre patients, le score moyen retrouvé était de 97,75 (ET=12,97) avec une médiane de 97,5 (IIQ 87-108,5) et une étendue de [84-112].

3.1.5 Evaluation catégorielle de l'anxiété

Les différents troubles anxieux étaient identifiés par le MINI, les résultats de ces évaluations sont rapportés sur le Tableau 13.

Tableau 13. Diagnostics psychiatriques de l'axe I du DSM IV identifiés à l'aide du MINI 5.0

<i>Diagnostic MINI</i>	<i>Actuel / Passé</i>	<i>Fréquence N (%)</i>
Episode dépressif majeur	Actuel	30 (81,08%)
	Passé	35 (97,22%)
	Avec caractéristiques mélancoliques	7 (18,92%)
Dysthymie	Actuelle	3 (8,11%)
Risque suicidaire	Actuel	17 (45,95%)
Episode hypomaniaque	Actuel	10 (27,03%)
	Passé	13 (35,14%)
Episode maniaque	Actuel	3 (8,11%)
	Passé	8 (21,62%)
Trouble panique	Actuel	2 (5,41%)
	Passé	2 (5,41%)
Agoraphobie	Actuelle	1 (2,70%)
	Passée	2 (5,41%)
Trouble anxiété sociale	Actuel	3 (8,11%)
	Passé	1 (2,70%)
Trouble obsessionnel compulsif	Actuel	3 (8,11%)
	Passé	2 (5,41%)
Etat de stress post-traumatique	Actuel	2 (5,41%)
	Passé	1 (2,70%)
Trouble anxiété généralisée	Actuel	1 (2,70%)
	Passé	1 (2,70%)
Alcool (dépendance/abus)	Actuel	0
	Passé	2 (5,41%)
Autres substances (dépendance/abus)	Actuel	1 (2,70%)
	Passé	1 (2,70%)
Symptômes psychotiques	Actuels	0
Anorexie	Actuelle	0
	Passée	1 (2,70%)
Boulimie	Actuelle	0
	Passée	1 (2,70%)

3.1.6 Traitement médicamenteux

Les traitements médicamenteux des patients à l'admission et à la sortie étaient notés par classes (Tableau 14).

Tableau 14. Distribution des classes thérapeutiques

	<i>Traitement à l'admission</i>	<i>Traitement à la sortie</i>
	Fréquence N (%)	Fréquence N (%)
Antidépresseur	8 (21,62%)	1 (2,78%)
Thymorégulateur	13 (35,14%)	34 (94,44%)
Antipsychotique	12 (32,43%)	25 (69,44%)
Anxiolytique	21 (56,76%)	29 (80,56%)

3.1.7 Prévalence des troubles anxieux dans le trouble bipolaire

Nous avons répertorié le nombre de patients ayant présenté un trouble anxieux actuel comorbide à leur trouble bipolaire, réparti par type de trouble anxieux. Dans cet échantillon de huit patients souffraient d'un trouble anxieux (tableau 15), dont un patient présentait deux troubles anxieux associés et un patient présentait trois troubles anxieux différents associés. Parmi ces deux patients, un patient présentait un trouble panique et un TAG, le second patient présentait un TAS, un TP et une agoraphobie.

Tableau 15. Prévalence des troubles anxieux actuels et vie entière

	<i>Trouble anxieux actuel</i>	<i>Trouble anxieux sur la vie entière</i>
	Fréquence N (%)	Fréquence N (%)
trouble anxieux comorbide	8 (21,62%)	9 (24,32%)
Trouble panique	2 (5,41%)	4 (10,82%)
Agoraphobie	1 (2,70%)	3 (8,11%)
Trouble anxiété sociale	3 (8,11%)	4 (10,81%)
Trouble obsessionnel-compulsif	3 (8,11%)	5 (13,52%)
Trouble anxiété généralisée	1 (2,70%)	2 (5,4%)
Etat de stress post-traumatique	2 (5,41%)	3 (8,11%)

3.1.8 Evaluation de la sévérité des troubles anxieux identifiés

L'évaluation de la sévérité des troubles anxieux actuels a été réalisée. Elle concernait peu de patients (au nombre de 8). Il ne nous a donc pas été possible d'effectuer des analyses statistiques sur ces données.

Les échelles utilisées pour le TOC et le TAS nous donnent une évaluation standardisée de l'intensité du trouble anxieux. Les scores obtenus à l'admission par les trois patients souffrant d'un TOC comorbide étaient modérés (17, 29 et 23). Les scores obtenus par les trois patients souffrant de TAS étaient également modérés (71, 62 et 55). On observe une diminution des scores à ces échelles à la sortie de l'hôpital.

Les échelles utilisées pour l'évaluation du trouble panique, du TAG et de l'ESPT ne nous permettent pas de donner une valeur significative à l'intensité du trouble, les intervalles de mesures n'étant pas standardisés. On observe une diminution de l'intensité des symptômes anxieux ressentis à la sortie de l'hospitalisation par rapport à la sortie.

Tableau 16. Scores aux échelles d'anxiété

		<i>Echelle</i>	<i>A l'admission</i>	<i>A la sortie</i>	<i>A 3 mois</i>
Patient 1	TAS	Liebowitz	71	65	
Patient 2	TOC	Y-BOCS	17	12	12
Patient 3	TOC	Y-BOCS	23	15	
Patient 4	TOC	Y-BOCS	29	18	
Patient 5	TAG	Penn-State	59	45	
	TP	Salkovkis	30	25	
Patient 6	TAS	Liebowitz	55	46	
	TP	Salkovskis	35	29	
	Agoraphobie	chambless	12	10	
Patient 7	TAS	Liebowitz	62	55	
Patient 8	TSPT	PCLS	48	40	

3.2 Comparaison des patients présentant un trouble bipolaire avec ou sans trouble anxieux comorbide

3.2.1 Type d'épisode thymique

Les huit patients présentant un trouble anxieux actuel comorbide souffraient d'une dépression bipolaire avec caractéristiques mixtes. Parmi notre échantillon de patients bipolaires sans trouble anxieux, 8 souffraient de manie (27,59%) et 21 de dépression bipolaire (72,41%).

Tableau 17. Type d'épisode thymique ayant motivé l'hospitalisation

	<i>Trouble bipolaire et trouble anxieux</i> <i>N=8 (100%)</i>	<i>Trouble bipolaire sans trouble anxieux</i> <i>N=29 (100%)</i>
	Fréquence N (%)	Fréquence N (%)
Dépression	8 (100%)	21 (72,41%)
Manie	0	8 (27,59%)
Avec caractéristiques mixtes	8 (100%)	17 (58,62%)

3.2.2 Intensité symptomatique

Nous avons comparé les scores obtenus à la STAI-Y dans les deux groupes de patients, ceux souffrant d'un trouble anxieux comorbide et ceux ne souffrant pas d'un trouble anxieux comorbide (tableau 18).

On remarque que les patients souffrant d'un trouble anxieux comorbide ont un score moyen à la MADRS légèrement plus élevé que les patients sans trouble anxieux comorbide. Les scores à la STAI-Y sont également plus élevés dans le groupe de patients souffrant d'un trouble anxieux comorbide.

Tableau 18. Comparaison des scores aux échelles STAI-Y et MADRS

	<i>Trouble bipolaire et trouble anxieux</i>	<i>Trouble bipolaire sans trouble anxieux</i>
	Moyenne (ET)	Moyenne (ET)
STAI-Y	N=8	N=29
Admission	118,65 (14,28)	103,34 (24,71)
Sortie	90,75 (14,41)	80 (17,17)
MADRS	N=8	N=23
Admission	26,47 (8,31)	25,87 (4,12)

Nous avons comparé le niveau d'anxiété obtenu à l'aide de la STAI-Y dans les groupes de patients avec et sans trouble anxieux comorbide. L'intensité anxieuse n'était pas significativement différente dans les groupes lors de l'admission à l'hôpital ($z=1,73$; $p=0,08$) et à la sortie d'hospitalisation ($z=1,77$; $p=0,07$).

Il n'existait pas non plus de différence significative entre les deux groupes de patients concernant l'intensité de l'épisode dépressif à l'admission ($z=0,11$; $p=0,9$).

3.2.3 Traitement médicamenteux à l'admission

Parmi les huit patients souffrant d'un trouble anxieux comorbide, deux patients étaient traités par antidépresseur à leur admission à l'hôpital et deux par thymorégulateur. On note que la moitié de ces patients recevaient un antipsychotique, contre 27,6% des patients sans trouble anxieux comorbide.

Parmi les patients exempts de tout trouble anxieux actuel, les patients étaient majoritairement traités par thymorégulateur et plus de la moitié d'entre eux bénéficiaient d'un traitement anxiolytique.

Tableau 19. Traitement psychotrope en place à l'admission

	<i>Trouble bipolaire et trouble anxieux</i> N=8 (100%)	<i>Trouble bipolaire sans trouble anxieux</i> N=29 (100%)
	Fréquence N (%)	Fréquence N (%)
Antidépresseur	2 (25%)	6 (20,69%)
Thymorégulateur	2 (25%)	11 (37,93%)
Antipsychotique	4 (50%)	8 (27,59%)
Anxiolytique	4 (50%)	17 (58,62%)

3.2.4 Traitement médicamenteux à la sortie d'hospitalisation

A la sortie d'hospitalisation, les patients qui souffraient d'un trouble anxieux comorbide avaient tous un traitement anxiolytique, un patient ne bénéficiait pas de traitement thymorégulateur de l'humeur. Le nombre de traitement antipsychotique n'est pas modifié. Parmi les patients qui ne souffraient pas d'un trouble anxieux comorbide, aucun ne recevaient de traitement antidépresseur à la sortie, 96,43% d'entre eux bénéficiaient d'un traitement thymorégulateur et 75% d'entre eux bénéficiaient d'un traitement antipsychotique et anxiolytique.

Tableau 20. Traitement psychotrope prescrit à la sortie d'hospitalisation

	<i>Trouble bipolaire et trouble anxieux</i> <i>N=8 (100%)</i>	<i>Trouble bipolaire sans trouble anxieux</i> <i>N=29 (100%)</i>
	Fréquence N (%)	Fréquence N (%)
Antidépresseur	1 (12,50%)	0
Thymorégulateur	7 (87,50%)	27 (96,43%)
Antipsychotique	4 (50%)	21 (75%)
Anxiolytique	8 (100%)	21 (75%)

3.3 Association entre le niveau d'anxiété et l'état thymique

On retrouve une association statistiquement significative entre le score à l'échelle d'anxiété de Spielberger, la STAI-Y, et l'évolution de l'épisode thymique ($p < 0,00001$). En effet, on observe une différence statistiquement significative entre les scores moyens de la STAI-Y obtenus à l'admission et à la sortie de l'hospitalisation, date à laquelle l'état thymique du patient est censé s'être amélioré suffisamment pour permettre un retour au domicile. Les scores à la STAI-Y diminuent avec la rémission de l'épisode thymique pour 31 sujets de notre échantillon. En revanche, on retrouve une augmentation des scores de la STAI-Y chez 5 patients. L'observation de seulement quatre patients à trois mois ne permet pas de faire de comparaison.

3.4 Association entre le niveau d'anxiété et le traitement psychotrope

Tableau 21. Niveau d'anxiété à l'admission ou la sortie définitive en fonction du traitement prescrit à la période concernée

	<i>Score STAI à l'admission</i>	<i>Score STAI à la sortie définitive</i>
	Moyenne (écart type)	Moyenne (écart type)
Absence d'anxiolytique	102,37 (25,66)	74 (7,63)
Présence d'anxiolytique	109,90(21,9)	84,41 (18,09)
Absence d'antidépresseur	104,58 (24,10)	82,14 (17,19)
Présence d'antidépresseur	114,12 (21,25)	91
Absence de thymorégulateur	106,91 (24,78)	77 (1,41)
Présence de thymorégulateur	106,15 (22,10)	82,7 (17,46)
Absence d'antipsychotique	104,52 (25,19)	80,54 (17,95)
Présence d'antipsychotique	111,08 (20,02)	83,2 (16,9)

Que ce soit à l'admission ou la sortie, la présence d'un anxiolytique est associée à un niveau plus élevé d'anxiété, de même que la présence d'un antidépresseur et, dans une moindre mesure, d'un antipsychotique. A l'admission, le niveau d'anxiété est similaire en présence ou absence d'un thymorégulateur.

DISCUSSION

1. Synthèse des principaux résultats

Nous avons étudié un échantillon de 37 patients hospitalisés pour un trouble bipolaire de l'humeur dans une unité spécialisée du Pôle universitaire de psychiatrie de l'adulte de Bordeaux. Malheureusement, nous n'avons pu revoir en entretien que quatre patients trois mois après leur sortie de l'hôpital et ces données n'ont pu être exploitées.

La moyenne d'âge des patients inclus était de 41 ans et les femmes représentaient plus de la moitié de l'échantillon. Les patients étaient majoritairement admis et pris en charge pour une dépression bipolaire, avec seulement un cinquième des patients qui souffraient d'une manie. On retrouvait la présence de caractéristiques mixtes dans plus de la moitié des cas.

On pouvait observer que l'entrée dans la maladie thymique était caractérisée par un épisode dépressif majeur dans 92% des cas. L'évolution du trouble bipolaire au sein de notre échantillon retrouvait une polarité dépressive prédominante dans plus de la moitié des cas. L'âge moyen du diagnostic de trouble bipolaire apparaît environ 10 ans après le début des troubles repéré par les patients.

Plus de la moitié de ces patients avaient déjà fait au moins une tentative de suicide et avaient déjà été hospitalisée.

Au sein de notre échantillon, plus de la moitié des patients avait déjà été traitée par un antidépresseur ou un antipsychotique, et un peu moins de la moitié avait déjà reçu un thymorégulateur.

Nous avons évalué l'anxiété selon deux axes dans notre étude, tout d'abord d'une manière dimensionnelle, avec la mesure des scores d'anxiété trait et état que nous avons considéré globalement dans un score unique, puis de manière catégorielle à l'aide du MINI et des différentes échelles spécifiques de chaque trouble anxieux étudié. Les patients présentaient une anxiété moyenne dite modérée à leur admission, et légère à leur sortie de l'hôpital. Moins d'un quart des patients présentaient un trouble anxieux actuel. Les troubles anxieux les plus fréquemment retrouvés étaient le TOC et le TAS, puis de manière équivalente le trouble panique et l'ESPT. Le TAG et l'agoraphobie étaient rarement rencontrés au sein de notre échantillon de patients (un cas pour chacun des troubles).

2. Interprétation des données

Notre échantillon était essentiellement composé de patients qui souffraient de troubles thymiques d'intensité modérée. En ce qui concerne notre objectif principal, nous avons décrit l'évolution de la symptomatologie anxieuse au cours de l'hospitalisation. Les troubles anxieux comorbides au trouble bipolaire étaient d'intensité modérée et avaient tendance à être de moindre intensité à la sortie de l'hôpital. Le niveau d'anxiété mesuré à l'admission à l'hôpital était modéré et diminuait significativement au cours de l'hospitalisation pour devenir faible à la sortie. Les patients étaient moins anxieux lors de leur sortie de l'hôpital, alors que leur état thymique était probablement amélioré. En effet, on peut penser que les patients étaient en début de rémission en fin d'hospitalisation. Si le niveau d'anxiété diminuait avec l'obtention de la normothymie chez la plupart de nos patients, on remarque qu'il pouvait persister une anxiété importante chez un certain nombre de patients pour lesquels des symptômes résiduels pourraient perdurer en fin d'hospitalisation. Il est également possible qu'une anxiété anticipatoire d'une sortie de l'hôpital majore cette dimension anxieuse chez certains patients, ou encore que la diminution des benzodiazépines avant la sortie entraîne la réapparition de l'anxiété voire des symptômes de sevrage. La STAI-Y est une échelle d'auto-évaluation et peut ne pas correspondre exactement avec l'évaluation médicale.

La fréquence des troubles anxieux représentait un peu moins d'un quart de notre population. On sait que la prévalence des troubles anxieux comorbides dans le trouble bipolaire peut être variable selon les méthodes de mesure employées et selon les populations étudiées. Nous nous attendions à un nombre plus important de troubles anxieux comorbides dans notre étude, menée auprès de patients hospitalisés et donc ayant une pathologie plus sévère. En effet, la recherche de troubles anxieux comorbides était effectuée à l'aide du MINI, qui est un entretien semi-structuré largement employé dans les études de la littérature et sensible pour le dépistage des troubles anxieux. Cependant, tous nos patients, à l'exception d'un seul, étaient hospitalisés en soins libres et l'intensité de la symptomatologie clinique n'était pas considérée comme sévère chez la plupart de nos patients, comme on le retrouvait sur nos scores aux échelles d'évaluation thymique initiales (MADRS).

Les patients ayant un trouble bipolaire et un trouble anxieux comorbides souffraient tous d'une dépression bipolaire avec caractéristiques mixtes. Nous avons vu que ces patients ne souffraient pas d'une dépression d'intensité plus sévère ou d'un état anxieux plus important que les patients bipolaires sans trouble anxieux actuel comorbide. Nous pouvons cependant manquer de puissance statistique pour ces comparaisons.

A l'admission dans le service, l'évaluation de l'anxiété par la STAI-Y montrait que les patients étaient plus anxieux alors qu'ils bénéficiaient déjà d'un traitement anxiolytique, de même avec un traitement antidépresseur ou un traitement antipsychotique, comparé aux patients ne recevant pas ces trois classes de traitements. Les patients recevant un traitement thymorégulateur étaient aussi anxieux que ceux n'étant pas traités par thymorégulateur. On peut imaginer que les patients, étant très anxieux, bénéficiaient de traitements anxiolytiques, antidépresseurs ou sédatifs afin de diminuer le seuil de leur anxiété. On observe que la prescription d'un traitement thymorégulateur apparaît comme peu fréquente dans une population bipolaire.

3. Limites méthodologiques

La principale limite de notre étude est la faible taille de l'échantillon qui limite sa puissance. En effet, 37 patients ont pu être inclus, dont huit seulement souffraient d'un trouble anxieux comorbide actuel. Plusieurs raisons peuvent expliquer les difficultés de recrutement et d'inclusion. Tout d'abord, la plupart des patients étaient hospitalisés en soins libres, trois patients qui avaient initialement accepté de participer à cette étude ont dû être exclus par la suite soit parce qu'ils avaient quitté le service prématurément sur une demande de sortie contre avis médical ou non, soit parce que leur état clinique ne permettait pas le maintien dans une unité ouverte. De plus, il y avait trois temps d'évaluation, il était difficile d'évaluer de manière systématique les patients à la sortie (au deuxième temps d'évaluation) lorsque les sorties n'étaient pas programmées à l'avance. De plus, certains troubles anxieux sont significativement associés à un trouble de l'usage de substances, ce qui n'a pas permis d'inclure un certain nombre de patients, le trouble d'usage de substances actuel faisant de nos critères d'exclusion. Enfin, l'unité de recrutement est une unité intersectorielle. Ainsi les patients pouvaient résider loin de Bordeaux et ne pouvaient revenir à l'hôpital Charles Perrens pour un entretien postérieur à l'hospitalisation.

L'effectif faible de notre étude nous empêche également d'effectuer des analyses en sous-groupe traitant de l'effet des différents traitements médicamenteux sur les symptômes anxieux. Nous n'avons ainsi pas pu répondre à notre dernier objectif, qui était d'évaluer l'impact du traitement thymorégulateur sur l'anxiété. Ce faible effectif ne nous permet pas non plus d'effectuer une comparaison en sous-groupes concernant la durée de l'hospitalisation ou les caractéristiques sociodémographiques.

La grande hétérogénéité des sujets inclus dans notre étude limite l'interprétation des résultats.

La population étudiée souffre également d'un biais de sélection car les sujets sont hospitalisés dans une seule unité d'hospitalisation spécialisée dans le trouble bipolaire. Nos résultats ne sont donc pas généralisables en ce qui concerne la prévalence des troubles anxieux dans le trouble bipolaire. En revanche, ce biais de sélection n'a pas d'impact concernant l'étude de l'association entre les symptômes anxieux et l'état thymique ou les modifications de traitement.

Notre étude est prospective, ce qui augmente sa puissance mais il y a énormément de perdus de vue à 3 mois proportionnellement à la taille de notre échantillon, alors que les sujets avaient signé un consentement pour participer à l'étude et être recontactés 3 mois après la sortie de l'hospitalisation.

CONCLUSION

La prévalence des troubles anxieux comorbides au trouble bipolaire est importante mais elle varie dans les études. L'hétérogénéité des résultats peut s'expliquer par l'hétérogénéité des méthodes diagnostiques et des populations étudiées dans la littérature (sévérité du trouble bipolaire, présence d'autres comorbidités psychiatriques), mais aussi par l'existence d'un biais de sélection et d'un chevauchement entre les symptomatologies anxieuses et thymiques au sein des manuels diagnostiques, qui élèvent les taux de comorbidité dans les études cliniques par rapport aux études épidémiologiques.

La survenue d'une comorbidité psychiatrique modifie l'expression et le cours évolutif du trouble bipolaire. Il a été démontré que les patients souffrant d'une affection anxieuse comorbide présentent les premiers symptômes affectifs plus jeunes, entrent dans la maladie bipolaire plus précocement, présenteraient également des formes cliniques à cycles rapides et des épisodes plus sévères au cours de l'évolution de la maladie, des séjours hospitaliers plus longs et des taux de rémission réduits.

Le trouble bipolaire est un trouble récurrent, progressif et multifactoriel, dont la comorbidité anxieuse doit faire partie des dimensions à appréhender de manière systématique.

L'anxiété, qui concerne la majorité des patients souffrant d'un trouble bipolaire, peut se manifester sous la forme d'un trouble anxieux caractérisé ou bien sous la forme d'un symptôme transnosographique et non spécifique. Ces deux formes d'anxiété peuvent influencer le pronostic fonctionnel du patient bipolaire, d'autant plus si elles ne sont pas correctement évaluées et traitées. Les troubles anxieux sont souvent sous-diagnostiqués chez ces patients ; il est pourtant crucial de traiter efficacement ces troubles chez ces patients.

Une approche dimensionnelle de l'anxiété dans le trouble bipolaire est souvent utilisée. La plainte anxieuse est souvent présente au cours des différentes phases de la maladie, certains auteurs ont pu évoquer l'existence de formes endophénotypiques spécifiques dans le trouble bipolaire (82).

Il n'existe pas de recommandations dans le traitement des troubles anxieux comorbides au trouble bipolaire. Cette comorbidité est pourtant fréquemment retrouvée dans la pratique courante, il paraît donc nécessaire que des études apparaissent sur ce sujet.

ANNEXES

Annexe 1 : fiche de recueil de données

Date de naissance :

Sexe : féminin / masculin

Motif d'admission:

Manie : oui/non

Dépression : oui/non

Hypomanie : oui/non

Caractéristiques mixtes associées : oui/non

Histoire de la maladie :

- polarité du premier épisode :

- nombre d'épisodes antérieurs :

- dépressifs :
- maniaques :
- hypomaniaques

- nombre d'hospitalisations sous contrainte ou non:

- libres :
- ASPDT :
- ASPDRE :

- âge du diagnostic

- âge du début des troubles

- Historique des traitements :

- antidépresseurs :
- Thymorégulateurs :
- Antipsychotiques

- Antécédent de tentative de suicide : oui / non ; si oui, nombre :

État clinique à l'admission :

Traitement :

- à l'admission :
- A la sortie :
- 3 mois après la sortie :

Entretien semi-structuré : Mini International Neuropsychiatric Interview version 5.0

Évaluation psychométrique :

Échelle de dépression Montgomery et Asberg (MADRS) à l'admission :

Échelle de manie de Bech et Rafaelsen à l'admission :

Échelles spécifiques :

- échelle de Liebowitz :

- à l'admission :
- à la sortie :
- 3 mois après la sortie :

- échelle de Yale-Brown :

- à l'admission
- à la sortie :
- 3 mois après la sortie :

- échelle de Salkovskis :

- à l'admission
- à la sortie :
- 3 mois après la sortie :

- échelle de Chambless :

- à l'admission
- à la sortie :
- 3 mois après la sortie :

- échelle de Penn State :

- à l'admission
- à la sortie :
- 3 mois après la sortie :

- échelle PCLS:

- à l'admission
- à la sortie :
- 3 mois après la sortie

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Crocq M-A. A history of anxiety: from Hippocrates to DSM. *Dialogues Clin Neurosci.* sept 2015;17(3):319-25.
2. Home | psychiatry.org [Internet]. [cité 11 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.psychiatry.org/>
3. Kahn J-P. [Comorbidity and bipolar disorders]. *L'Encéphale.* sept 2006;32 Pt 2:S511-4.
4. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE, Frye MA, Denicoff KD, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* mars 2001;158(3):420-6.
5. Cassano GB, Pini S, Sacttoni M, Dell'Osso L. Multiple anxiety disorder comorbidity in patients with mood spectrum disorders with psychotic features. *Am J Psychiatry.* mars 1999;156(3):474-6.
6. Henry C, Van den Bulke D, Bellivier F, Etain B, Rouillon F, Leboyer M. Anxiety disorders in 318 bipolar patients: prevalence and impact on illness severity and response to mood stabilizer. *J Clin Psychiatry.* mars 2003;64(3):331-5.
7. Conus P, Cotton S, Abdel-Baki A, Lambert M, Berk M, McGorry PD. Symptomatic and functional outcome 12 months after a first episode of psychotic mania: barriers to recovery in a catchment area sample. *Bipolar Disord.* juin 2006;8(3):221-31.
8. Martinez-Aran A, Vieta E, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord.* mars 2007;9(1-2):103-13.
9. El-Mallakh RS, Hollifield M. Comorbid anxiety in bipolar disorder alters treatment and prognosis. *Psychiatr Q.* juin 2008;79(2):139-50.
10. Kleinginna & Kleinginna (1981) d'après C. Belzung; *Biologie des émotions* (2007).
11. Cannon WB. The James-Lange theory of emotions: a critical examination and an alternative theory. By Walter B. Cannon, 1927. *Am J Psychol.* Fall-Winter 1987;100(3-4):567-86.

12. Papez JW. A proposed mechanism of emotion. 1937. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1995;7(1):103-12.
13. <http://psychobiologierouen.free.fr>.
14. In P. Philippot. (2007). *Emotion et psychothérapie* (pp.11-64). Wavre : Mardaga.
15. Docteur Dominique Servant. *Historique et concepts de l'anxiété*. CHRU de Lille.
16. Degroot A, Treit D. Septal GABAergic and hippocampal cholinergic systems interact in the modulation of anxiety. *Neuroscience.* 2003;117(2):493-501.
17. Dubé S. *Les troubles anxieux*. 2011 nov; Université Douglas Montréal.
18. Pavlov. *Réflexes conditionnels et inhibition*. Paris; 1963.
19. Skinner. *L'analyse expérimentale du comportement*. Bruxelles; 1971.
20. Kim S-W, Berk L, Kulkarni J, Dodd S, de Castella A, Fitzgerald PB, et al. Impact of comorbid anxiety disorders and obsessive-compulsive disorder on 24-month clinical outcomes of bipolar I disorder. *J Affect Disord.* sept 2014;166:243-8.
21. Home | APA DSM-5 [Internet]. [cité 10 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.dsm5.org/Pages/Default.aspx>
22. Batelaan NM, Rhebergen D, de Graaf R, Spijker J, Beekman ATF, Penninx BWJH. Panic attacks as a dimension of psychopathology: evidence for associations with onset and course of mental disorders and level of functioning. *J Clin Psychiatry.* sept 2012;73(9):1195-202.
23. Heimberg RG, Hofmann SG, Liebowitz MR, Schneier FR, Smits JA, Stein MB, et al. Social anxiety disorder in DSM-5. *Depress Anxiety.* juin 2014;31(6):472-9.
24. Kerns CE, Comer JS, Pincus DB, Hofmann SG. Evaluation of the proposed social anxiety disorder specifier change for DSM-5 in a treatment-seeking sample of anxious youth. *Depress Anxiety.* août 2013;30(8):709-15.
25. Zimmerman M, Dalrymple K, Chelminski I, Young D, Galione JN. Recognition of irrationality of fear and the diagnosis of social anxiety disorder and specific phobia in adults: implications for criteria revision in DSM-5. *Depress Anxiety.* nov 2010;27(11):1044-9.
26. Bögels SM, Knappe S, Clark LA. Adult separation anxiety disorder in DSM-5. *Clin*

Psychol Rev. juill 2013;33(5):663-74.

27. Muris P, Ollendick TH. Children Who are Anxious in Silence: A Review on Selective Mutism, the New Anxiety Disorder in DSM-5. Clin Child Fam Psychol Rev. juin 2015;18(2):151-69.

28. Bienvenu OJ, Samuels JF, Wuyek LA, Liang K-Y, Wang Y, Grados MA, et al. Is obsessive-compulsive disorder an anxiety disorder, and what, if any, are spectrum conditions? A family study perspective. Psychol Med. janv 2012;42(1):1-13.

29. Kupfer DJ. Anxiety and DSM-5. Dialogues Clin Neurosci. sept 2015;17(3):245-6.

30. Schieber K, Kollei I, de Zwaan M, Martin A. Classification of body dysmorphic disorder - what is the advantage of the new DSM-5 criteria? J Psychosom Res. mars 2015;78(3):223-7.

31. Friedman MJ, Resick PA, Bryant RA, Strain J, Horowitz M, Spiegel D. Classification of trauma and stressor-related disorders in DSM-5. Depress Anxiety. sept 2011;28(9):737-49.

32. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry. janv 1994;51(1):8-19.

33. Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C, Abelson JM, Zhao S. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. Psychol Med. sept 1997;27(5):1079-89.

34. Vázquez GH, Baldessarini RJ, Tondo L. Co-occurrence of anxiety and bipolar disorders: clinical and therapeutic overview. Depress Anxiety. mars 2014;31(3):196-206.

35. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry. juin 2005;62(6):593-602.

36. Pini S, Cassano GB, Simonini E, Savino M, Russo A, Montgomery SA. Prevalence of anxiety disorders comorbidity in bipolar depression, unipolar depression and dysthymia. J Affect Disord. févr 1997;42(2-3):145-53.

37. Boylan KR, Bieling PJ, Marriott M, Begin H, Young LT, MacQueen GM. Impact of comorbid anxiety disorders on outcome in a cohort of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. août 2004;65(8):1106-13.
38. Birmaher B, Kennah A, Brent D, Ehmann M, Bridge J, Axelson D. Is bipolar disorder specifically associated with panic disorder in youths? *J Clin Psychiatry*. mai 2002;63(5):414-9.
39. Mick E, Biederman J, Faraone SV, Murray K, Wozniak J. Defining a developmental subtype of bipolar disorder in a sample of nonreferred adults by age at onset. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2003;13(4):453-62.
40. Perugi G, Toni C, Maremmani I, Tusini G, Ramacciotti S, Madia A, et al. The influence of affective temperaments and psychopathological traits on the definition of bipolar disorder subtypes: a study on bipolar I Italian national sample. *J Affect Disord*. janv 2012;136(1-2):e41-9.
41. Doughty CJ, Wells JE, Joyce PR, Olds RJ, Walsh AES. Bipolar-panic disorder comorbidity within bipolar disorder families: a study of siblings. *Bipolar Disord*. juin 2004;6(3):245-52.
42. Masi G, Toni C, Perugi G, Mucci M, Millepiedi S, Akiskal HS. Anxiety disorders in children and adolescents with bipolar disorder: a neglected comorbidity. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. nov 2001;46(9):797-802.
43. Dols A, Rhebergen D, Beekman A, Kupka R, Sajatovic M, Stek ML. Psychiatric and medical comorbidities: results from a bipolar elderly cohort study. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. nov 2014;22(11):1066-74.
44. Sala R, Goldstein BI, Morcillo C, Liu S-M, Castellanos M, Blanco C. Course of comorbid anxiety disorders among adults with bipolar disorder in the U.S. population. *J Psychiatr Res*. juill 2012;46(7):865-72.
45. Baldassano CF, Marangell LB, Gyulai L, Ghaemi SN, Joffe H, Kim DR, et al. Gender differences in bipolar disorder: retrospective data from the first 500 STEP-BD participants. *Bipolar Disord*. oct 2005;7(5):465-70.
46. Baldessarini RJ, Tondo L, Visioli C. First-episode types in bipolar disorder: predictive associations with later illness. *Acta Psychiatr Scand*. mai 2014;129(5):383-92.

47. Mantere O, Melartin TK, Suominen K, Rytsälä HJ, Valtonen HM, Arvilommi P, et al. Differences in Axis I and II comorbidity between bipolar I and II disorders and major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. avr 2006;67(4):584-93.
48. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Maser J, Rice JA, et al. The comparative clinical phenotype and long term longitudinal episode course of bipolar I and II: a clinical spectrum or distinct disorders? *J Affect Disord*. janv 2003;73(1-2):19-32.
49. Feske U, Frank E, Mallinger AG, Houck PR, Fagiolini A, Shear MK, et al. Anxiety as a correlate of response to the acute treatment of bipolar I disorder. *Am J Psychiatry*. juin 2000;157(6):956-62.
50. Azorin J-M, Kaladjian A, Adida M, Hantouche EG, Hameg A, Lancrenon S, et al. Psychopathological correlates of lifetime anxiety comorbidity in bipolar I patients: findings from a French national cohort. *Psychopathology*. 2009;42(6):380-6.
51. Frank E, Cyranowski JM, Rucci P, Shear MK, Fagiolini A, Thase ME, et al. Clinical significance of lifetime panic spectrum symptoms in the treatment of patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. oct 2002;59(10):905-11.
52. Kessler RC, Stang PE, Wittchen HU, Ustun TB, Roy-Burne PP, Walters EE. Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. sept 1998;55(9):801-8.
53. Dilsaver SC, Chen YW, Swann AC, Shoaib AM, Tsai-Dilsaver Y, Krajewski KJ. Suicidality, panic disorder and psychosis in bipolar depression, depressive-mania and pure-mania. *Psychiatry Res*. 14 nov 1997;73(1-2):47-56.
54. Calabrese JR, Delucchi GA. Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. avr 1990;147(4):431-4.
55. Perugi G, Akiskal HS, Toni C, Simonini E, Gemignani A. The temporal relationship between anxiety disorders and (hypo)mania: a retrospective examination of 63 panic, social phobic and obsessive-compulsive patients with comorbid bipolar disorder. *J Affect Disord*. déc 2001;67(1-3):199-206.
56. Chen YW, Dilsaver SC. Comorbidity for obsessive-compulsive disorder in bipolar and unipolar disorders. *Psychiatry Res*. 29 nov 1995;59(1-2):57-64.

57. MacKinnon DF, Zandi PP, Cooper J, Potash JB, Simpson SG, Gershon E, et al. Comorbid bipolar disorder and panic disorder in families with a high prevalence of bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. janv 2002;159(1):30-5.
58. MacKinnon DF, Zandi PP, Gershon ES, Nurnberger JI, DePaulo JR. Association of rapid mood switching with panic disorder and familial panic risk in familial bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. sept 2003;160(9):1696-8.
59. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RMA, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. mai 2007;64(5):543-52.
60. Pini S, Maser JD, Dell'Osso L, Abelli M, Muti M, Gesi C, et al. Social anxiety disorder comorbidity in patients with bipolar disorder: a clinical replication. *J Anxiety Disord*. 2006;20(8):1148-57.
61. Henin A, Biederman J, Mick E, Sachs GS, Hirshfeld-Becker DR, Siegel RS, et al. Psychopathology in the offspring of parents with bipolar disorder: a controlled study. *Biol Psychiatry*. 1 oct 2005;58(7):554-61.
62. Amerio A, Stubbs B, Odone A, Tonna M, Marchesi C, Ghaemi SN. The prevalence and predictors of comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 1 nov 2015;186:99-109.
63. Zutshi A, Kamath P, Reddy YCJ. Bipolar and nonbipolar obsessive-compulsive disorder: a clinical exploration. *Compr Psychiatry*. juin 2007;48(3):245-51.
64. Perugi G, Toni C, Frare F, Traverso MC, Hantouche E, Akiskal HS. Obsessive-compulsive-bipolar comorbidity: a systematic exploration of clinical features and treatment outcome. *J Clin Psychiatry*. déc 2002;63(12):1129-34.
65. Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry*. janv 2010;15(1):53-63.
66. Tükel R, Oflaz SB, Ozyildirim I, Aslantaş B, Ertekin E, Sözen A, et al. Comparison of clinical characteristics in episodic and chronic obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety*. 2007;24(4):251-5.
67. Hantouche EG, Kochman F, Demonfaucon C, Barrot I, Millet B, Lancrenon S, et al.

[Bipolar obsessive-compulsive disorder: confirmation of results of the « ABC-OCD » survey in 2 populations of patient members versus non-members of an association]. *L'Encéphale*. févr 2002;28(1):21-8.

68. Coryell W, Endicott J, Andreasen N, Keller M. Bipolar I, bipolar II, and nonbipolar major depression among the relatives of affectively ill probands. *Am J Psychiatry*. juill 1985;142(7):817-21.

69. Swartz CM, Shen WW. Is episodic obsessive compulsive disorder bipolar? A report of four cases. *J Affect Disord*. nov 1999;56(1):61-6.

70. Kennedy BL, Dhaliwal N, Pedley L, Sahner C, Greenberg R, Manshadi MS. Post-Traumatic Stress Disorder in subjects with schizophrenia and bipolar disorder. *J Ky Med Assoc*. sept 2002;100(9):395-9.

71. Pollack MH, Simon NM, Fagiolini A, Pitman R, McNally RJ, Nierenberg AA, et al. Persistent posttraumatic stress disorder following September 11 in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. mars 2006;67(3):394-9.

72. Goldberg JF, Garno JL. Development of posttraumatic stress disorder in adult bipolar patients with histories of severe childhood abuse. *J Psychiatr Res*. nov 2005;39(6):595-601.

73. Brown GR, McBride L, Bauer MS, Williford WO, Cooperative Studies Program 430 Study Team. Impact of childhood abuse on the course of bipolar disorder: a replication study in U.S. veterans. *J Affect Disord*. déc 2005;89(1-3):57-67.

74. Otto MW, Perlman CA, Wernicke R, Reese HE, Bauer MS, Pollack MH. Posttraumatic stress disorder in patients with bipolar disorder: a review of prevalence, correlates, and treatment strategies. *Bipolar Disord*. 1 déc 2004;6(6):470-9.

75. Dickstein DP, Rich BA, Binstock AB, Pradella AG, Towbin KE, Pine DS, et al. Comorbid anxiety in phenotypes of pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. août 2005;15(4):534-48.

76. Angst J, Gamma A, Baldwin DS, Ajdacic-Gross V, Rössler W. The generalized anxiety spectrum: prevalence, onset, course and outcome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. févr 2009;259(1):37-45.

77. Johnson JG, Cohen P, Brook JS. Associations between bipolar disorder and other

psychiatric disorders during adolescence and early adulthood: a community-based longitudinal investigation. *Am J Psychiatry*. oct 2000;157(10):1679-81.

78. Dilsaver SC, Akiskal HS, Akiskal KK, Benazzi F. Dose-response relationship between number of comorbid anxiety disorders in adolescent bipolar/unipolar disorders, and psychosis, suicidality, substance abuse and familiarity. *J Affect Disord*. déc 2006;96(3):249-58.

79. MacKinnon DF, Xu J, McMahon FJ, Simpson SG, Stine OC, McInnis MG, et al. Bipolar disorder and panic disorder in families: an analysis of chromosome 18 data. *Am J Psychiatry*. juin 1998;155(6):829-31.

80. Rotondo A, Mazzanti C, Dell'Osso L, Rucci P, Sullivan P, Bouanani S, et al. Catechol o-methyltransferase, serotonin transporter, and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms in bipolar disorder patients with and without comorbid panic disorder. *Am J Psychiatry*. janv 2002;159(1):23-9.

81. MacKinnon DF, Zamoiski R. Panic comorbidity with bipolar disorder: what is the manic-panic connection? *Bipolar Disord*. déc 2006;8(6):648-64.

82. Freeman MP, Freeman SA, McElroy SL. The comorbidity of bipolar and anxiety disorders: prevalence, psychobiology, and treatment issues. *J Affect Disord*. févr 2002;68(1):1-23.

83. Simon NM. Generalized anxiety disorder and psychiatric comorbidities such as depression, bipolar disorder, and substance abuse. *J Clin Psychiatry*. 2009;70 Suppl 2:10-4.

84. Cannon DM, Ichise M, Fromm SJ, Nugent AC, Rollis D, Gandhi SK, et al. Serotonin transporter binding in bipolar disorder assessed using [¹¹C]DASB and positron emission tomography. *Biol Psychiatry*. 1 août 2006;60(3):207-17.

85. Angst J, Gamma A, Endrass J, Hantouche E, Goodwin R, Ajdacic V, et al. Obsessive-compulsive syndromes and disorders: significance of comorbidity with bipolar and anxiety syndromes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. févr 2005;255(1):65-71.

86. Kelmendi B, Holsbach-Beltrame M, McIntosh AM, Hilt L, George ED, Kitchen RR, et al. Association of polymorphisms in HCN4 with mood disorders and obsessive compulsive disorder. *Neurosci Lett*. 8 juin 2011;496(3):195-9.

87. Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR, Fossey M, Sagduyu K, Frank E, et al. Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry*. déc 2004;161(12):2222-9.
88. Simon NM, Zalta AK, Otto MW, Ostacher MJ, Fischmann D, Chow CW, et al. The association of comorbid anxiety disorders with suicide attempts and suicidal ideation in outpatients with bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. juin 2007;41(3-4):255-64.
89. Goodwin RD, Hoven CW. Bipolar-panic comorbidity in the general population: prevalence and associated morbidity. *J Affect Disord*. juin 2002;70(1):27-33.
90. Otto MW, Simon NM, Wisniewski SR, Miklowitz DJ, Kogan JN, Reilly-Harrington NA, et al. Prospective 12-month course of bipolar disorder in out-patients with and without comorbid anxiety disorders. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. juill 2006;189:20-5.
91. Leverich GS, McElroy SL, Suppes T, Keck PE, Denicoff KD, Nolen WA, et al. Early physical and sexual abuse associated with an adverse course of bipolar illness. *Biol Psychiatry*. 15 févr 2002;51(4):288-97.
92. Etain B, Henry C, Bellivier F, Mathieu F, Leboyer M. Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. déc 2008;10(8):867-76.
93. Maina G, Albert U, Pessina E, Bogetto F. Bipolar obsessive-compulsive disorder and personality disorders. *Bipolar Disord*. nov 2007;9(7):722-9.
94. Angst J, Angst F, Gerber-Werder R, Gamma A. Suicide in 406 mood-disorder patients with and without long-term medication: a 40 to 44 years' follow-up. *Arch Suicide Res Off J Int Acad Suicide Res*. 2005;9(3):279-300.
95. Simon NM, Pollack MH, Ostacher MJ, Zalta AK, Chow CW, Fischmann D, et al. Understanding the link between anxiety symptoms and suicidal ideation and behaviors in outpatients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. janv 2007;97(1-3):91-9.
96. Nakagawa A, Grunebaum MF, Sullivan GM, Currier D, Ellis SP, Burke AK, et al. Comorbid anxiety in bipolar disorder: does it have an independent effect on suicidality? *Bipolar Disord*. juin 2008;10(4):530-8.
97. Taylor CT, Hirshfeld-Becker DR, Ostacher MJ, Chow CW, LeBeau RT, Pollack MH, et al. Anxiety is associated with impulsivity in bipolar disorder. *J Anxiety Disord*. juin

2008;22(5):868-76.

98. Krüger S, Bräunig P, Cooke RG. Comorbidity of obsessive-compulsive disorder in recovered inpatients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* mars 2000;2(1):71-4.

99. Ferreri F, Lapp LK, Peretti C-S. Current research on cognitive aspects of anxiety disorders. *Curr Opin Psychiatry.* janv 2011;24(1):49-54.

100. Grant BF, Hasin DS, Blanco C, Stinson FS, Chou SP, Goldstein RB, et al. The epidemiology of social anxiety disorder in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry.* nov 2005;66(11):1351-61.

101. Gaudiano BA, Miller IW. Anxiety disorder comorbidity in Bipolar I Disorder: relationship to depression severity and treatment outcome. *Depress Anxiety.* 2005;21(2):71-7.

102. Keller MB. Prevalence and impact of comorbid anxiety and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2006;67 Suppl 1:5-7.

103. Young LT, Cooke RG, Robb JC, Levitt AJ, Joffe RT. Anxious and non-anxious bipolar disorder. *J Affect Disord.* sept 1993;29(1):49-52.

104. Passmore MJ, Garnham J, Duffy A, MacDougall M, Munro A, Slaney C, et al. Phenotypic spectra of bipolar disorder in responders to lithium versus lamotrigine. *Bipolar Disord.* avr 2003;5(2):110-4.

105. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, Wisniewski SR, Ostacher M, DelBello MP, et al. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry.* 1 mai 2004;55(9):875-81.

106. Maina G, Albert U, Rosso G, Bogetto F. Olanzapine or lamotrigine addition to lithium in remitted bipolar disorder patients with anxiety disorder comorbidity: a randomized, single-blind, pilot study. *J Clin Psychiatry.* avr 2008;69(4):609-16.

107. Sheehan DV, McElroy SL, Harnett-Sheehan K, Keck PE, Janavs J, Rogers J, et al. Randomized, placebo-controlled trial of risperidone for acute treatment of bipolar anxiety. *J Affect Disord.* juin 2009;115(3):376-85.

108. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, et al. Efficacy

of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol.* déc 2006;26(6):600-9.

109. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry.* nov 2003;60(11):1079-88.

110. Tohen M, Calabrese J, Vieta E, Bowden C, Gonzalez-Pinto A, Lin D, et al. Effect of comorbid anxiety on treatment response in bipolar depression. *J Affect Disord.* déc 2007;104(1-3):137-46.

111. Weisler RH, Calabrese JR, Thase ME, Arvekvist R, Stening G, Paulsson B, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy for the treatment of depressive episodes in bipolar I disorder: a post hoc analysis of combined results from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry.* mai 2008;69(5):769-82.

112. Davis LL, Bartolucci A, Petty F. Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study. *J Affect Disord.* avr 2005;85(3):259-66.

113. Perugi G, Toni C, Frare F, Ruffolo G, Moretti L, Torti C, et al. Effectiveness of adjunctive gabapentin in resistant bipolar disorder: is it due to anxious-alcohol abuse comorbidity? *J Clin Psychopharmacol.* déc 2002;22(6):584-91.

114. Keck PE, Strawn JR, McElroy SL. Pharmacologic treatment considerations in co-occurring bipolar and anxiety disorders. *J Clin Psychiatry.* 2006;67 Suppl 1:8-15.

115. Lum M, Fontaine R, Elie R, Ontiveros A. Probable interaction of sodium divalproex with benzodiazepines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1991;15(2):269-73.

116. Perugi G, Frare F, Toni C, Tusini G, Vannucchi G, Akiskal HS. Adjunctive valproate in panic disorder patients with comorbid bipolar disorder or otherwise resistant to standard antidepressants: a 3-year « open » follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* oct 2010;260(7):553-60.

117. Pande AC, Crockatt JG, Janney CA, Werth JL, Tsaroucha G. Gabapentin in bipolar disorder: a placebo-controlled trial of adjunctive therapy. *Gabapentin Bipolar Disorder Study Group. Bipolar Disord.* sept 2000;2(3 Pt 2):249-55.

118. Pande AC, Davidson JR, Jefferson JW, Janney CA, Katzelnick DJ, Weisler RH, et al. Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. *J Clin*

Psychopharmacol. août 1999;19(4):341-8.

119. Bisol LW, Lara DR. Improvement of obsessive-compulsive disorder with divalproex and lamotrigine in two patients with bipolar II disorder. *Pharmacopsychiatry*. janv 2009;42(1):37-9.

120. Joshi G, Mick E, Wozniak J, Geller D, Park J, Strauss S, et al. Impact of obsessive-compulsive disorder on the antimanic response to olanzapine therapy in youth with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. mars 2010;12(2):196-204.

121. Marazziti D, Pfanner C, Dell'Osso B, Ciapparelli A, Presta S, Corretti G, et al. Augmentation strategy with olanzapine in resistant obsessive compulsive disorder: an Italian long-term open-label study. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. juill 2005;19(4):392-4.

122. Stratta P, de Cataldo S, Mancini G, Gianfelice D, Rinaldi O, Rossi A. Quetiapine as adjunctive treatment of a case of rapid-cycling bipolar disorder with comorbidity. *Hum Psychopharmacol*. oct 2003;18(7):559-60.

123. Uguz F. Successful treatment of comorbid obsessive-compulsive disorder with aripiprazole in three patients with bipolar disorder. *Gen Hosp Psychiatry*. oct 2010;32(5):556-8.

124. Stern TA, Jenike MA. Treatment of obsessive-compulsive disorder with lithium carbonate. *Psychosomatics*. juill 1983;24(7):671-3.

125. Pigott TA, Pato MT, L'Heureux F, Hill JL, Grover GN, Bernstein SE, et al. A controlled comparison of adjuvant lithium carbonate or thyroid hormone in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. août 1991;11(4):242-8.

126. Skapinakis P, Papatheodorou T, Mavreas V. Antipsychotic augmentation of serotonergic antidepressants in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 15 janv 2007;17(2):79-93.

127. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, Coric V, Bracken MB, Leckman JF. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*. juill 2006;11(7):622-32.

128. Pfanner C, Marazziti D, Dell'Osso L, Presta S, Gemignani A, Milanfranchi A, et al.

Risperidone augmentation in refractory obsessive-compulsive disorder: an open-label study. *Int Clin Psychopharmacol.* sept 2000;15(5):297-301.

129. Raja M, Azzoni A. Clinical management of obsessive-compulsive-bipolar comorbidity: a case series. *Bipolar Disord.* juin 2004;6(3):264-70.

130. Rakofsky JJ, Dunlop BW. Treating nonspecific anxiety and anxiety disorders in patients with bipolar disorder: a review. *J Clin Psychiatry.* janv 2011;72(1):81-90.

131. Sheehan DV, Svedsäter H, Locklear JC, Eriksson H. Effects of extended-release quetiapine fumarate on long-term functioning and sleep quality in patients with Generalized Anxiety Disorder (GAD): data from a randomized-withdrawal, placebo-controlled maintenance study. *J Affect Disord.* déc 2013;151(3):906-13.

132. Pollack MH, Simon NM, Zalta AK, Worthington JJ, Hoge EA, Mick E, et al. Olanzapine augmentation of fluoxetine for refractory generalized anxiety disorder: a placebo controlled study. *Biol Psychiatry.* 1 févr 2006;59(3):211-5.

133. van der Kolk BA. Psychopharmacology. Psychopharmacological issues in posttraumatic stress disorder. *Hosp Community Psychiatry.* août 1983;34(8):683-4, 691.

134. Hertzberg MA, Butterfield MI, Feldman ME, Beckham JC, Sutherland SM, Connor KM, et al. A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 1 mai 1999;45(9):1226-9.

135. Pae C-U, Lim H-K, Peindl K, Ajwani N, Serretti A, Patkar AA, et al. The atypical antipsychotics olanzapine and risperidone in the treatment of posttraumatic stress disorder: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Int Clin Psychopharmacol.* janv 2008;23(1):1-8.

136. Baer L, Minichiello WE, Jenike MA. Behavioral treatment in two cases of obsessive-compulsive disorder with concomitant bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry.* mars 1985;142(3):358-60.

137. Stratford HJ, Cooper MJ, Di Simplicio M, Blackwell SE, Holmes EA. Psychological therapy for anxiety in bipolar spectrum disorders: a systematic review. *Clin Psychol Rev.* févr 2015;35:19-34.

138. Haute Autorité de Santé. Troubles anxieux graves. 2007 juin.

139. Guide_ALD 23_ troubles bipolaires_WEB -

ald_23_gm_troubles_bipolaires_web.pdf [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/ald_23_gm_troubles_bipolaires_web.pdf

140. Recommandations Formalisées d'Experts de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie sur le dépistage et prise en charge du trouble bipolaire : mise à jour 2014 - RFE_BIPOLAIRE_2014.pdf [Internet]. [cité 14 janv 2016]. Disponible sur: http://www.afpbn.org/IMG/publi/RFE_BIPOLAIRE_2014.pdf

141. Cazard F, Ferreri F. [Bipolar disorders and comorbid anxiety: prognostic impact and therapeutic challenges]. *L'Encéphale*. févr 2013;39(1):66-74.

142. Schaffer A, McIntosh D, Goldstein BI, Rector NA, McIntyre RS, Beaulieu S, et al. The CANMAT task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid anxiety disorders. *Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr*. févr 2012;24(1):6-22.

143. Spielberger, C.D. Gorsuch, R.L., & Lushene. The state trait anxiety inventory. Consulting Psychologist Press. Palo Alto; 1970;

144. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.

145. Sheehan DV, Sheehan KH, Shytle RD, Janavs J, Bannon Y, Rogers JE, et al. Reliability and validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents (MINI-KID). *J Clin Psychiatry*. mars 2010;71(3):313-26.

146. Amorim P, Lecrubier Y, Weiller E, Hergueta T, Sheehan D. DSM-IV-R Psychotic Disorders: procedural validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). Concordance and causes for discordance with the CIDI. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. 1998;13(1):26-34.

147. Bondolfi G, Jermann F, Rouget BW, Gex-Fabry M, McQuillan A, Dupont-Willemin A, et al. Self- and clinician-rated Montgomery-Asberg Depression Rating Scale: evaluation in clinical practice. *J Affect Disord*. mars 2010;121(3):268-72.

148. Bech P, Rafaelsen OJ, Kramp P, Bolwig TG. The mania rating scale: scale construction and inter-observer agreement. *Neuropharmacology*. juin 1978;17(6):430-1.
149. Bouvard M, Cottraux J, Talbot F, Mollard E, Duhem S, Yao SN, et al. Validation of the French translation of the agoraphobic cognitions questionnaire. *Psychother Psychosom*. oct 1998;67(4-5):249-53.
150. Yao SN, Note I, Fanget F, Albuisson E, Bouvard M, Jalenques I, et al. [Social anxiety in patients with social phobia: validation of the Liebowitz social anxiety scale: the French version]. *L'Encéphale*. oct 1999;25(5):429-35.
151. Mollard E, Cottraux J, Bouvard M. [French version of the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale]. *L'Encéphale*. juin 1989;15(3):335-41.
152. Meyer TJ, Miller ML, Metzger RL, Borkovec TD. Development and validation of the Penn State Worry Questionnaire. *Behav Res Ther*. 1990;28(6):487-95.
153. Gosselin P, Dugas MJ, Ladouceur R, Freeston MH. [Evaluation of worry: validation of a French translation of the Penn State Worry Questionnaire]. *L'Encéphale*. oct 2001;27(5):475-84.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Evolution des symptômes anxieux au cours des épisodes thymiques et de leur traitement

Résumé :

Introduction : Les troubles anxieux constituent les pathologies comorbides les plus fréquemment retrouvées dans le trouble bipolaire. La fréquence de cette comorbidité a plusieurs implications. Tout d'abord, une étiologie commune a été suggérée par plusieurs auteurs pour les deux types de troubles. De plus, les deux troubles s'influencent mutuellement. Les fluctuations thymiques modifient l'expression symptomatique des troubles anxieux. A l'inverse, les troubles anxieux comorbides ont un impact pronostique négatif sur le trouble bipolaire. Enfin, le traitement d'un des troubles pourrait avoir un effet sur l'autre.

Objectifs : L'objectif principal de notre étude personnelle était d'évaluer l'évolution de l'anxiété lors des épisodes thymiques et de leur traitement au cours d'une hospitalisation. Les objectifs secondaires étaient d'étudier la prévalence des troubles anxieux dans le trouble bipolaire, le niveau d'anxiété en fonction de l'état thymique et l'impact du traitement du trouble bipolaire sur l'anxiété.

Méthodes : Les données de l'étude ont été recueillies prospectivement auprès de patients hospitalisés à temps complet et admis dans une unité spécialisée dans la maladie bipolaire, du Pôle universitaire de psychiatrie de l'adulte du Centre Hospitalier Charles Perrens de Bordeaux, entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 octobre 2014. Les patients étaient évalués à l'admission et à la sortie de l'hospitalisation, puis trois mois après la sortie. La sévérité de l'épisode thymique était mesurée, en fonction de l'indication, par l'échelle de dépression de Montgomery and Asberg (MADRS) et l'échelle de manie de Bech. Une évaluation de l'intensité anxieuse était mesurée à l'aide de l'échelle d'anxiété de Spielberger (STAI-Y) et les troubles anxieux étaient recherchés à l'aide du Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). La sévérité de chaque trouble anxieux était mesurée à l'aide d'échelles spécifiques.

Résultats : Trente-sept patients ont été inclus ; vingt-neuf souffraient d'une dépression bipolaire et huit d'une manie. Au cours de l'hospitalisation, le niveau de l'anxiété évoluait favorablement et il était significativement plus faible lors de la sortie définitive par rapport à l'admission. Moins d'un quart des patients présentaient un trouble anxieux actuel. Les troubles anxieux les plus fréquemment retrouvés étaient le TOC et le TAS, puis de manière équivalente le trouble panique et le TSPT. Le TAG et l'agoraphobie étaient rarement rencontrés au sein de notre échantillon de patients (un cas pour chacun des troubles). Parmi les deux groupes de patients, avec ou sans trouble anxieux comorbide au trouble bipolaire, on ne retrouve pas de différence significative entre l'intensité anxieuse lors de l'admission et lors de la sortie de l'hôpital ni concernant l'intensité de l'épisode dépressif à l'admission. La présence d'un traitement anxiolytique ou antidépresseur est associée à un niveau plus élevé d'anxiété.

Conclusion : Les résultats de notre revue de la littérature soulignent la complexité de cette comorbidité et l'impact pronostique sévère d'un trouble anxieux comorbide sur le trouble bipolaire. Notre étude souffre d'un manque de puissance et certains objectifs n'ont pu être menés à bien. Elle montre cependant que la rémission du trouble bipolaire obtenue lors de la sortie définitive s'accompagne d'une diminution de la symptomatologie anxieuse. Les troubles anxieux sont souvent sous-diagnostiqués chez ces patients ; il est pourtant crucial de traiter efficacement ces troubles dans cette population.