

Alexandre FOURNIER
DES Psychiatrie

Université de Bordeaux
Année 2016

Thèse pour l'obtention du DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN
MEDECINE.

Thèse n°3020

Présentée et soutenue publiquement
Le 8 Avril 2016

Par Mr. Fournier Alexandre
Né le 13 Novembre 1984 à Chambray-lès-Tours

Etude observationnelle explorant le lien entre la réactivité
émotionnelle et les perturbations du sommeil chez les
patients souffrant de troubles affectifs bipolaires en période
intercritique.

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Gard Sébastien

Jury :

Monsieur le Professeur B. Aouizerate	-----	Président
Madame le Professeur M. Tournier	-----	Juge
Monsieur le Professeur M. Auriacombe	-----	Juge
Monsieur le Docteur JA. Micoulaud Franchi	-----	Juge
Monsieur le Docteur B. Antoniol	-----	Juge

Rapporteur de thèse :

Madame le Professeur Chantal Henry

Remerciements

A notre Président,

Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE,

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Responsable du Centre de Référence de Pathologies Anxieuses et de la Dépression

Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux

Vous nous faites l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.

Nous vous remercions pour votre implication dans notre cursus et votre souci d'une formation de qualité.

Veillez trouver ici l'assurance de mon estime et de mon profond respect.

Aux membres du jury,

Madame le Professeur Marie TOURNIER,

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier,

Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux

Nous vous remercions pour la qualité de vos enseignements.

Vous avez accepté d'être membre de ce jury,

Veillez trouvez, l'expression de mes sincères remerciements.

Monsieur le Professeur Marc Auriacombe,

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier,

Responsable du Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie.

Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux

Nous vous remercions pour votre accueil au sein de votre unité ainsi que pour la rigueur enseignée durant ce semestre.

Votre passion pour la médecine rend vos interventions passionnantes et captivantes.

Veillez trouvez ici l'assurance de mon estime et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Bernard Antoniol,

Praticien Hospitalier,

Ancien Chef de pôle au Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux

Nous vous remercions pour votre accueil. Votre écoute à l'attention des internes

Nous vous remercions pour la bienveillance dont vous avez fait preuve à notre égard,
cela tout au long de notre internat.

Les semestres réalisés au sein de votre pôle Universitaire ont été pour nous, source
d'un grand intérêt clinique.

Monsieur le Docteur Jean-Arthur Micoulaud,

Chef de clinique assistant,

CNRS USR 3413 - Sommeil, Attention et Neuropsychiatrie, Hôpital Pellegrin, Bordeaux

Nous vous remercions pour votre accueil au sein de votre unité de recherche. Votre
passion tant pour la clinique que pour la recherche rend nos échanges très
enrichissants. Vous avez toujours su répondre à nos sollicitations.

A notre directeur,

Monsieur le Docteur Sébastien Gard

Praticien hospitalier,

Centre Expert Bipolaire, Centre hospitalier Charles Perrens, Bordeaux

Le mot merci serait trop faible. Je vous adresse une reconnaissance éternelle pour votre aide précieuse et bienveillante qui me permet de soutenir cette thèse aujourd'hui. Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée en acceptant de m'encadrer dans ce travail de thèse. J'ai pris beaucoup de plaisir à effectuer ce travail en bénéficiant de votre disponibilité, de votre rigueur et de vos conseils. Vous trouverez ici le témoignage de ma reconnaissance et de ma sincère admiration.

A Mme Katia M'Bailara,

Psychologue clinicienne,

Maitre de conférences, Faculté de psychologie

Laboratoire de Psychologie, EA4139

Université de Bordeaux

Merci pour votre accompagnement au fil de ces travaux. Votre pertinence clinique n'a d'égale que la passion scientifique que vous avez acceptée de partager. Pour tout cela je vous remercie infiniment. Dans l'espoir de pouvoir à nouveau échanger ensemble, je vous présente ma profonde gratitude.

A mes parents,

Merci infiniment pour votre aide, votre soutien, votre amour inconditionnel et sans faille, qui m'a permis d'atteindre mes rêves. Vous avez su me porter tout au long de mon parcours, d'étude comme de vie. Du plus profond de mon cœur, je vous remercie pour tout.

A mes sœurs, éloignées ou rapprochées, vous m'avez aidé chacune à votre manière. Je porte une attention particulière à Caroline et Fabienne qui n'ont pas attendu mon statut d'étudiant en médecine pour me donner mes premiers enseignements d'humilité.

A mon frère, qui a toujours su répondre à mes interrogations et m'éclairer de son bagou. Trop longtemps éloigné, j'espère que les années continueront de nous rapprocher.

A mes amis,

Les pépères qui sont devenus au fil des années comme une seconde famille durant ce long cycle universitaire. Si j'ai pu arriver ici c'est aussi en partie grâce à vous, à votre bonne humeur, vos remarques et votre patience.

Marc, Merwan, Simon et Jérémy, vous avez su m'épauler dans les meilleurs et pires moments partout autour du monde, je vous en serais éternellement reconnaissant. Mention spéciale pour Lionel et Victor pour les « pires » moments.

Steven, maître patience, palme de la meilleure écoute et fée du logis. J'aurai toujours une pensée pour toi dans mon habitat.

Xavier, moteur physique et psychique, j'attends avec impatience nos prochaines aventures. « Là où on s'aime, il ne fait jamais nuit ».

A tout ceux et celles qui ont été présent pour moi, dans la turpitude de mes aléas géographiques. Un clin d'œil à Antoine, garde fou de mes périples frénétiques.

A Sylvain, rencontre fortuite d'un troquet bordelais, je suis heureux que la réunion nous aie rapproché et que nous aillions pu exercer ensemble.

A Lucie pour son soutien dans la préparation finale de ces travaux, que cela nous emmène loin.

A tous les médecins, internes, infirmier(e)s, aide soignants, secrétaires, psychologues... à toute les équipes soignantes avec qui j'ai eu la chance de travailler au fil de mon cursus. Beaucoup d'entre eux ont su attiser ma passion pour la médecine par leurs qualités humaines, leur connaissance et engagement dans le travail.

Résumé

Les troubles bipolaires de l'humeur ont une expression clinique hétérogène trop peu considérée. Bien que les mécanismes physiopathologiques restent méconnus, la littérature scientifique va dans le sens d'une pathologie multi-systémique perturbant de multiples dimensions.

Parmi ces dimensions, deux font l'objet de recherche approfondie du fait de leur implication tout au long de l'expression de la maladie, qu'il s'agisse d'épisodes thymiques aigus ou de période intercritique : la réactivité émotionnelle et les troubles du sommeil. Cette thèse porte sur le lien pouvant exister entre ces deux dimensions, lien faisant l'objet de très peu de recherches à ce jour. Une première partie envisage une revue de la littérature de chacune des dimensions de manière indépendante puis du rapport étroit les reliant. La deuxième partie consiste en une étude observationnelle réalisée au Centre Expert Bipolaire de Bordeaux. L'objectif de cette étude est d'étudier le lien entre la réactivité émotionnelle et la qualité du sommeil chez les patients souffrant de troubles affectifs bipolaires en période intercritique. Dans un premier temps nous avons observé les caractéristiques cliniques globales de l'échantillon (N=51). Dans un second temps, nous avons étudié les caractéristiques du sommeil selon le profil de régulation émotionnelle et enfin en affinant la dimension émotionnelle selon qu'elle aille dans le sens d'une activation (hyperréactivité émotionnelle) ou d'une inhibition (hyporéactivité émotionnelle). Au total, si les paramètres cliniques globaux ne semblent pas perturbés, l'intégration de la dimension émotionnelle permet de mettre en évidence de manière significative une altération des paramètres du sommeil. Les patients ayant un dysfonctionnement émotionnel rapportent un sommeil de moins bonne qualité dans son ensemble, une latence à l'endormissement plus importante, un sommeil moins efficient et davantage de recours à une médication du sommeil. Ces résultats vont dans le sens de la littérature, renforçant l'hypothèse d'un mécanisme multidimensionnel intégrant le fonctionnement émotionnel et celui du sommeil chez les patients bipolaires en période intercritique. Ils doivent inciter le clinicien, à l'aide d'échelles simples, à intégrer ces dimensions dans la prise en charge des patients au long cours.

Mots-clefs : Troubles bipolaires, intercritique, normothymique, réactivité émotionnelle, émotions, troubles du sommeil, perturbations du sommeil, sommeil.

Table des matières

1. Introduction	12
2. Etude de la réactivité émotionnelle dans le cadre du trouble Bipolaire.	13
a. Définition de la réactivité émotionnelle.....	13
b. Evolution d'un concept : de la philosophie antique au DSM-5.....	14
i. Période Antique	14
ii. Le Moyen-âge.....	15
iii. Epoque moderne.....	15
iv. Epoque contemporaine	16
v. Les classifications modernes en psychiatrie.	17
c. Méthode d'évaluation	18
i. Evaluation de la composante cognitive (Métacognition).....	18
ii. Evaluation de la composante comportementale.....	20
iii. Evaluation de la composante physiologique	20
iv. Echelles utilisées	22
d. Base de neuroanatomie et neuroimagerie.....	24
i. Quelques cas historiques	24
ii. Le circuit de Papez.....	26
iii. Les trois cerveaux de Mac Lean.....	27
iv. Structures cérébrales et émotions dans les troubles bipolaires	27
e. Perturbation de la réactivité émotionnelle chez les patients bipolaires	30
i. Au cours d'un épisode thymique.	30
ii. En phase normothymique.....	37
f. Conclusion.....	43
3. Etude du Sommeil dans le cadre de trouble bipolaire.....	44
a. Généralités	44
b. Organisation générale du sommeil	45
i. Sommeil lent.....	45
ii. Sommeil paradoxal.....	47
c. Mesures et analyses des paramètres du sommeil.....	47
i. Les auto-questionnaires.....	48
ii. Agenda veille/sommeil – fatigue/somnolence	49
iii. L'actigraphie	50
iv. La polysomnographie	51
d. Trouble du sommeil en période thymique.	53
i. Manie et hypomanie.....	53
ii. Episode dépressif.....	58
iii. Episode mixte.....	60
e. Trouble du sommeil en période euthymique	60
i. Données épidémiologiques.....	60
ii. Caractéristiques physiopathologiques	61
iii. Conséquences cliniques et pronostiques	63
f. Troubles bipolaires, sommeil, et rythmes circadiens : une hypothèse physiopathologique.....	65

g. Comorbidités.....	66
h. Conclusion.....	67
4. Lien entre réactivité émotionnelle et trouble du sommeil.....	68
a. En population générale.....	68
i. Trouble du sommeil et mémoire émotionnelle en population générale.....	68
ii. Sommeil et réactivité émotionnelle.....	71
b. Au sein de la population de patients souffrant de troubles bipolaires.....	75
c. Hypothèses physiopathologiques.....	77
5. Synthèse de la revue de littérature.....	78
6. Etude clinique.....	78
a. Problématique et objectif de l'étude.....	78
b. Méthode.....	80
i. Recrutement de l'échantillon.....	80
ii. Evaluation clinique.....	81
iii. Analyses statistiques.....	83
c. RESULTATS.....	84
i. Description de l'échantillon.....	84
ii. Lien entre le fonctionnement émotionnel et le sommeil.....	90
d. Discussion.....	101
i. Profils cliniques des patients BP normothymiques.....	102
ii. Lien entre le dysfonctionnement émotionnel et l'altération du sommeil.....	108
e. Conclusion.....	111
Tables des illustrations et annexes.....	120
7. Références bibliographiques.....	122
Serment D'HIPPOCRATE.....	141

1. Introduction

Les troubles bipolaires représentent la 6^{ème} cause de handicap dans le monde (1). Néanmoins les mécanismes physiopathologiques sous-jacents aux troubles bipolaires de l'humeur sont méconnus et alimentent les recherches actuelles. Les troubles affectifs bipolaires sont aujourd'hui considérés comme une pathologie multi systémique pouvant impacter différents champs cliniques. Il est retrouvé que la persistance de symptômes résiduels est très fréquente et qu'euthymique n'est pas synonyme d'asymptomatique. En effet, les sujets souffrant de trouble bipolaire de l'humeur rapportent une altération de leur qualité de vie 50% du temps, dont la majorité est marquée par des symptômes résiduels en période intercritique (2) parmi lesquels l'impulsivité (3), le fonctionnement cognitif (4) et le fonctionnement global (5). Deux grandes entités ont un rôle majeur dans l'évolution des troubles affectifs bipolaires : La réactivité émotionnelle et les perturbations du sommeil.

Nous effectuerons dans un premier temps une revue de la littérature de chacune de ces deux dimensions indépendamment, avant de reprendre les liens qui ont pu être faits à ce jour.

A la lumière de ces travaux, nous explorerons dans un second temps, par une étude clinique observationnelle, le lien entre la réactivité émotionnelle et la qualité du sommeil chez les patients souffrant de troubles affectifs bipolaires en période intercritique.

2. Etude de la réactivité émotionnelle dans le cadre du trouble bipolaire.

a. Définition de la réactivité émotionnelle.

La réactivité est définie dans le dictionnaire Larousse comme étant « l'aptitude d'une structure vivante à répondre à tout changement physique ou chimique par une réaction, généralement favorable à sa survie et à son développement. » (6)

Le terme émotion vient du latin « motio » qui signifie, mouvement, impulsion. Dans le même ouvrage, l'émotion est décrite comme un « trouble subit, agitation passagère causés par un sentiment vif de peur, de surprise, de joie, etc., une réaction affective transitoire d'assez grande intensité, habituellement provoquée par une stimulation venue de l'environnement. » (6) Néanmoins, tout le monde s'accorde à dire que ce concept est difficile à définir. Ainsi Kleinginna et Kleinginna (7) ont analysé et classifié 92 définitions, en montrant qu'il y a peu de point commun entre elles et que la plupart sont trop vagues. Ils ont suggéré une définition opératoire que nous utilisons ici : « Les émotions sont le résultat de l'interaction de facteurs subjectifs et objectifs, réalisés par des systèmes neuronaux ou endocriniens, qui peuvent : a) induire des expériences telles que des sentiments d'éveil, de plaisir ou de déplaisir ; b) générer des processus cognitifs tels que des réorientations pertinentes sur le plan perceptif, des évaluations, des étiquetages ; c) activer des ajustements physiologiques globaux ; d) induire des comportements qui sont, le plus souvent, expressifs, dirigés vers un but et adaptatifs. »

Dans le cadre de l'étude de cet état, Carole Boudebessé et Chantal Henry définissent la réactivité émotionnelle comme étant le « seuil nécessaire pour déclencher les émotions

et à l'amplitude de la réponse. Ces réactions émotionnelles entraînent des modifications tant au niveau de la perception, des sentiments, des comportements que des modifications physiologiques périphériques et centrales. Ainsi, la réactivité émotionnelle participe à définir les capacités adaptatives d'un individu à son environnement. » (8)

b. Evolution d'un concept : de la philosophie antique au DSM-

5

L'émotion et la réaction suscitée par un événement, objet, situation, etc., ont de tous temps été au cœur des préoccupations de l'être humain. Des premières civilisations aux sociétés modernes, des expériences personnelles aux émotions partagées, les réflexions autour de ce concept ont été et restent d'actualité. Citons pour exemple l'un des sujets du Baccalauréat de français 2015 : « Dans quelle mesure la mise en scène renforce-t-elle l'émotion que suscite le texte théâtral ? ».

i. Période Antique

La première prise en considération de l'impact des émotions sur le comportement humain remonte aux 1^{ères} grandes civilisations. Ainsi dès la civilisation babylonienne (XVIII^{ème} siècle av. JC), le code d'Hammourabi, premier texte de loi manuscrit, reconnaît le rôle des émotions dans les affaires humaines et la juridiction.

Dès l'Antiquité, les grands philosophes se questionnent sur la structure de la pensée. Platon définit la pensée humaine, à l'instar de la société comme étant divisée en trois parties. Il parle de structure tripartite : Logos (pouvant être rattaché au cognition), Thumos (émotion) et Epithumia (la motivation).

Aristote, IV^{ème} siècle av. JC évoque la fonctionnalité des émotions, indispensable aux aspects sociaux et stratégiques. « Les émotions sont tous ces sentiments qui changent l'homme de façon à affecter son jugement et qui sont accompagnés par la souffrance ou le plaisir » (Rhétorique II, Chapitre 1).

Cette époque, marquée par de grandes évolutions de la pensée, voit l'apparition du Stoïcisme fondé en -301 par Zénon de Citon. Aspirant à ce courant philosophique, l'empereur romain Marc Aurèle (121-180 ap. JC), jalonnait les premières théories de la régulation émotionnelle : « Si vous êtes affligés par quelque chose d'externe, la douleur n'est pas due à la chose elle-même, mais à votre évaluation de celle-ci; et cela, vous avez le pouvoir de l'abolir à tout moment » (Méditations).

ii. Le Moyen-âge

La grande période du Moyen-âge voit un fonctionnement autocratique se mettre en place et étouffe l'expression émotionnelle des individus, limitant leurs droits et donc les réflexions autour des émotions, de l'âme, etc. Il faut donc attendre la fin du Moyen-âge et la réintégration de l'individu à part entière dans le fonctionnement de la société pour permettre l'expression des philosophes humanistes.

iii. Epoque moderne

René Descartes (1596-1650) traite des émotions (plus exactement « *passions* ») dans ses travaux. Il introduit la dualité corps-âme : le dualisme Cartésien. Descartes présente les passions comme des attaques de l'âme et pousse le corps à agir de telle ou telle façon. Parmi la multitude de ses travaux, il évoque lui aussi tout l'intérêt de la régulation des passions ou émotions : « ceux même qui ont les plus faibles âmes pourraient acquérir un empire très absolu sur toutes leurs passions, si on employait assez d'industrie à les dresser et à les conduire » (9). Par la suite, Spinoza (1632-1677) affirme : « Les émotions sont adaptées à l'interprétation de la situation que fait la personne. » (10). Ainsi de nombreux philosophes, mathématiciens, physiciens et médecins travaillent à souligner l'importance des émotions, qu'elles soient à l'échelle individuelle ou sociétale.

Le vaste champ des émotions a également été un support artistique lors des siècles des lumières, traduisant l'importance que celles-ci ont pu avoir.

iv. Epoque contemporaine

Les conceptions scientifiques furent ébranlées avec la « révolution darwinienne ». Se basant sur la théorie de l'évolution par la sélection naturelle, Darwin (1809-1882) défend l'idée que l'espèce humaine présente six états émotionnels fondamentaux : la joie, la surprise, la peur, le dégoût, la colère et la tristesse (11). Ces émotions seraient en grande proportion innées. Il développe ses travaux, s'appuyant sur ses propres observations à travers le monde et met l'accent sur l'aspect fonctionnel des expressions.

Par la suite, les grands courants des théories classiques sont initiés par les théories de James et Lang à la fin du XIX^{ème} siècle et de Cannon et Bard au début du XX^{ème} siècle. Celles-ci portent sur les différentes composantes qui constituent les émotions et leur succession temporelle. Alors qu'ils se rejoignent sur les différentes dimensions qui constituent l'émotion (physiologique et subjective), les théoriciens suscités sont en désaccord concernant leur succession temporelle. Le sens commun enseigne qu'un sujet pleure parce qu'il est triste, qu'il invective quelqu'un parce qu'il est en colère et qu'il tremble parce qu'il est effrayé. Cependant, selon James en 1884, cette vision est à l'opposé de la réalité physiologique, par exemple, le sujet se sent triste parce qu'il pleure. Ainsi, la réaction physiologique précéderait la conscience subjective de l'émotion. Cette hypothèse est également soutenue par le physiologiste danois Carl Lange en 1885 et est nommée théorie de James-Lange. Elle a été par la suite contestée, en particulier par le physiologiste américain Walter Cannon en 1927. Cannon pensait que les réponses physiologiques de l'organisme ne sont pas assez distinctes pour différencier les émotions et qu'elles ne déclenchent pas le processus émotionnel. Cannon, suivi plus tard par un autre physiologiste, Philip Bard, concluent que l'excitation physiologique et l'expérience émotionnelle ont lieu simultanément.

Certains aspects des théories semblent à présent plausibles du fait de nouvelles découvertes concernant des différences physiologiques subtiles des émotions et les effets des expressions du visage sur le ressenti. « Pour se sentir gai », conseillait James, « asseyez-vous gaiement, ayez l'air gai, regardez gaiement autour de vous et agissez comme si la gaieté était déjà là ». Des travaux plus récents vont dans le sens du constat de James. Niendenthal et ses collaborateurs (12) montrent que l'imitation (volontaire ou non) de l'expression faciale d'une personne permet la compréhension de ce que ressent la personne imitée en déclenchant chez l'individu le ressenti émotionnel de l'expression imitée.

Une étude s'intéresse à la congruence des émotions avec l'environnement (13). Cette étude est tout particulièrement intéressante car nous verrons que le fonctionnement global des sujets souffrant de troubles bipolaires est perturbé. Une population de sujets sains fut recrutée. La moitié des participants écoutaient une musique classique qui est supposée induire un ressenti joyeux (« Eine kleine Nachtmusic » de Mozart et une partie du concerto de Vivaldi en do-majeur) et l'autre moitié de la musique classique supposée induire de la tristesse (Adagietto de Mahler et l'adagio concerto No. 2 en do-mineur pour piano de Rachmaninoff). Les sujets étaient ensuite placés devant un écran sur lequel apparaissait des mots. Certains étaient des vrais mots, d'autres des mots imaginés (n'étant pas dans le dictionnaire) mais prononçables. Les mots devaient être classés dans cinq catégories : joyeux, positifs (sans rapport avec la gaieté), neutres, négatifs ou tristes. Les patients du premier groupe ont réalisé la tâche plus rapidement et identifié d'avantage de mots joyeux comparés au groupe N°2. Cette étude démontre que la musique peut induire un état émotionnel joyeux ou triste.

Avec l'avènement des neurosciences, et tout particulièrement de la neuroimagerie, les mécanismes neuronaux sous-tendant l'émotion furent de plus en plus étudiés (cf. chapitre d.).

v. Les classifications modernes en psychiatrie.

Avec l'identification médicale du champ de la psychiatrie, les patients souffrant de troubles psychiatriques trouvent un statut reconnu. Les conditions déplorables

initiales des asiles étaient loin d'intégrer la notion d'émotion et de régulation émotionnelle aux prises en charge. Au fur et à mesure des avancées scientifiques, les soins se sont uniformisés. Henry Ey dans ses essais de catégorisation évoquait clairement l'émotion comme étant le cœur des psychoses maniaco-dépressives. « *Le fond de la maladie est constitué par un abaissement pathologique du seuil de réaction d'un niveau élevé, et c'est dans cet abaissement de seuil que réside la condition des crises en réaction avec de multiples événements. [...] La pathologie fondamentale de cet abaissement du « seuil émotionnel » sera nécessairement pour nous la constitution, le tempérament, le biotype et le caractère.* » (14)

L'avènement du DSM et tout particulièrement du DSM III (15) a constitué une rupture radicale avec les classifications psychiatriques de l'époque. Il abandonne la dichotomie psychose-névrose. Les troubles mentaux sont regroupés en fonction de leurs caractéristiques communes, est a-théorique, définit chaque trouble à l'aide de critères diagnostiques explicites...

Bien que le DSM-5 (16) s'attèle à réintroduire l'aspect dimensionnel des troubles psychiatriques, les émotions sont laissées au champ de la psychologie clinique. La dimension des émotions n'apparaît alors pas dans les classifications catégorielles modernes. Elles ne constituent pas un critère diagnostique identifié et reconnu.

Néanmoins les neurosciences poursuivent leurs recherches sur ce domaine du vivant ayant de tous temps questionné, rassemblé, divisé, à la fois ubiquitaire et propre à chacun, et qui a suivi, parfois guidé le fil du temps : les émotions.

c. Méthode d'évaluation

i. Evaluation de la composante cognitive (Métacognition)

La composante cognitive d'une émotion renvoie, par définition, à l'évaluation que le sujet fait de son propre état émotionnel. Il existe donc des instruments d'auto-

évaluation permettant au sujet d'exprimer ce qu'il ressent au chercheur et d'appréhender ce ressenti. A ce propos, on peut distinguer les questionnaires ayant pour objectif de mesurer les émotions de base de ceux qui se proposent de mesurer les dimensions émotionnelles.

1) Les émotions de base

Des labels émotionnels, des adjectifs ou des phrases sont présentés à l'individu qui doit alors évaluer, à l'aide d'échelles, le degré avec lequel il ressent l'émotion proposée. Deux instruments existent : La Differential Ability Scale (DAS, Elliott, 1990) et la Brief Mood Inventory Scale (BMIS, Mayer, 1988). Par exemple, la DAS est composée de 30 adjectifs correspondant à 10 états émotionnels (colère, tristesse, peur...), chacun de ces adjectifs étant appréciés sur une échelle en 5 points. De la même façon, la BMIS repose sur 16 adjectifs émotionnels sur des échelles en 4 points.

2) Les dimensions émotionnelles

Trois dimensions sont classiquement décrites : le plaisir, l'activation et la dominance (Lange, 1990). La dimension « plaisir », plus communément appelée valence, se définit sur un continuum déplaisir-plaisir (négatif-positif), et correspond au degré de satisfaction du sujet. La dimension « activation » se définit sur un continuum calme-excitation, et fait référence au degré d'éveil du sujet. Enfin, la dimension « dominance » se définit sur un continuum non contrôle-contrôle, et renvoie à la sensation du sujet de pouvoir contrôler la situation. On peut citer pour exemple, l'échelle Pleasure-Arousal-Dominance (PAD) qui comprend 18 items, six pour chaque dimension, sous forme de phrases. Le sujet doit indiquer, sur une échelle en 7 points, avec lequel son état correspond à chacune des propositions. Sur un modèle similaire on trouve aussi la Self Assessment Manikin scale (SAM) qui est une échelle graphique et non verbale. Il s'agit

d'un support iconographique sur lequel le sujet positionne sa participation émotionnelle.

ii. Evaluation de la composante comportementale

L'expression faciale est la manifestation émotionnelle expressive la plus souvent utilisée, tant elle constitue un élément fondamental de nos interactions quotidiennes. Le postulat sous-jacent consiste à considérer qu'un patron musculaire est caractéristique d'une émotion. Une première méthode appelée Facial Action Coding System (FACS) consiste en coder une expression faciale fixe (photographie) ou mobile (vidéo) sur la base de 46 unités d'action et autres marqueurs. Une unité d'action correspond à la contraction de muscles faciaux. Chaque unité peut-être codée selon son intensité, sa dynamique, ou bien encore son asymétrie. L'électromyographie (EMG) est également utilisée afin de mesurer directement la tension musculaire des muscles du visage (par exemple, le muscle sourcilier) par l'enregistrement du courant électrique qui accompagne chaque activité musculaire. On peut illustrer ce type d'évaluation par une étude citée ultérieurement (38) qui mesure les expressions émotionnelles faciales des participants, ainsi que la fréquence et l'intensité de ces expressions au cours du visionnage d'un film de courte durée.

iii. Evaluation de la composante physiologique

Plusieurs indicateurs peuvent être étudiés dans l'évaluation physiologique des émotions: la dilatation des pupilles, la température corporelle, la tension artérielle, le taux de concentrations de certaines hormones ou de neurotransmetteurs, ou encore la conduction électrodermale. Nous allons détailler quelques uns de ces indicateurs.

1) La conduction électrodermale

Elle traduit l'activité électrodermale (AED). Cette activité correspond à celle des glandes sudoripares qui sont responsables du phénomène de transpiration. Les travaux expérimentaux ont relevé que cette activité serait fortement corrélée à la dimension activatrice de l'émotion.

2) La fréquence cardiaque

Un électrocardiogramme (ECG) permet de rendre compte des variations de la fréquence cardiaque. Les données expérimentales soulignent que cette activité fait apparaître trois phases suite à l'exposition du sujet à un stimulus émotionnel : une première phase de décélération de la fréquence cardiaque, suivie d'une phase d'accélération, et enfin, une autre phase de décélération. Elles montrent également que cette activité cardiaque dépend de la valence de l'émotion : une émotion négative impliquerait une première décélération de l'activité cardiaque plus importante qu'une émotion positive, tandis qu'une émotion positive impliquerait une accélération plus importante qu'une émotion négative.

3) La fréquence et l'amplitude respiratoire

Des liens existent entre les émotions et la fréquence et l'amplitude respiratoire. Une mesure respiratoire rapide et profonde serait associée à la colère, la peur ou dans une moindre mesure la joie. A l'inverse, une respiration lente et profonde correspondrait à un état de calme, de relaxation ; tandis que si elle est lente mais peu profonde, elle correspondrait plutôt à un état de repli, comme pour la dépression.

4) Le réflexe de clignement des yeux

Plus récemment, les recherches autour de l'expression physiologique des émotions se sont décentrées de l'étude des réponses végétatives. La réponse par le clignement des yeux à un stimulus surprenant, et sa modulation par des processus affectifs suscitent un intérêt croissant. Les études chez des sujets dits normaux montrent que l'ampleur

du clignement à un son surprenant est plus important quand le sujet regarde des images déplaisantes que lorsqu'elles sont plaisantes. D'après Cook et ses collaborateurs (17), une plus grande utilisation du réflexe de clignement est observée chez des sujets anxieux regardant des images désagréables que les sujets non anxieux, ce qui suggère qu'une activité réflexe augmentée est associée à une tendance accrue à ressentir les états affectifs négatifs.

5) Dilatation pupillaire

La mesure du diamètre pupillaire est la mesure la plus sensible des variations physiologiques liées aux émotions. Elle consiste en un enregistrement direct de la pupille durant la réalisation de tâches émotionnelles. Cette technique permet, de plus, d'évaluer l'orientation de l'attention visuelle.

Aucun matériel n'est placé sur le sujet ce qui limite les biais d'enregistrement (18).

iv. Echelles utilisées

1) La MATHyS

Du fait de la grande hétérogénéité clinique des épisodes thymiques, et afin de compléter les définitions actuelles par une approche pouvant être en adéquation avec les stratégies thérapeutiques, C. Henry, K. M'Bailara et leurs collaborateurs ont développé une échelle, la MATHyS (Multidimensional Assessment of Thymic States), visant à définir les états thymiques selon une approche dimensionnelle (19).

En effet, les symptômes thymiques évoluent selon un continuum entre un pôle inhibition et un pôle excitation. Ainsi afin de mieux caractériser ces troubles, la MATHyS se propose de compléter l'approche catégorielle habituelle des états thymiques par une approche dimensionnelle portant sur cinq critères : la réactivité émotionnelle, la vitesse de cognition, la motricité, la motivation et la perception sensorielle. Les repérages de ces dimensions, traits comportementaux élémentaires, favorisent la compréhension d'entités cliniques complexes.

Il s'agit d'une échelle visuelle analogique (EVA), sous forme d'auto-questionnaire assisté multidimensionnel de 20 items portant sur l'état thymique du patient au cours de la semaine écoulée. Chacun des items se présente comme une mesure continue et correspond à une EVA de 10cm de longueur, sur laquelle le sujet doit indiquer d'un trait le niveau auquel il pense se situer entre deux propositions extrêmes préétablies, le milieu étant un état habituel. La mesure correspond au nombre de centimètres en prenant la borne inférieure comme origine. (Ex : J'ai l'impression d'être anesthésié sur le plan des émotions / J'ai parfois le sentiment de perdre le contrôle de mes émotions.).

Le score global ne permet pas de faire le diagnostic d'épisode thymique ni de trouble bipolaire de l'humeur, mais varie en fonction de l'état thymique du patient, vers le « haut » lorsqu'il s'agit d'une excitation ou vers le « bas » lorsqu'il s'agit d'une inhibition. Dans le cas de la réactivité émotionnelle (nous ne traiterons pas les autres sous catégories dans cette revue), le score variera donc entre un extrême de 40, correspondant à une hyperréactivité émotionnelle totale, et un extrême de 0, correspondant à une hyporéactivité émotionnelle. La résolution d'un épisode thymique associée à une prise en charge optimale amènera idéalement à une normo réactivité (score entre 16 et 24).

2) ALS et AIM

Auparavant deux autres échelles évaluant respectivement l'intensité des émotions et la labilité des émotions : AIM (Affect intensity measure, Larsen 1985) et ALS (Affective lability scale, Harvey, 1989) furent employées. Elles diffèrent de la MathyS car elles évaluent des caractéristiques censées être permanentes, dénommées caractéristiques-traits.

L'AIM fut développée par Larsen RJ et ses collaborateurs en 1985 (20). Elle permet d'évaluer l'intensité avec laquelle une émotion est ressentie et l'intensité avec laquelle le sujet va réagir à cette émotion. Il s'agit d'un auto-questionnaire. Le sujet doit

répondre aux questions en se basant sur son mode de fonctionnement habituel, c'est-à-dire hors des périodes où son humeur est anormalement dépressive ou euphorique/exaltée. Les questions sont de type "quand je résous un petit problème personnel, je me sens euphorique". Chaque item sera coté sur une échelle de 1 à 6 allant de "jamais" à "toujours". Elle permet de juger de la réactivité émotionnelle du sujet à l'état basal (trait).

L'échelle de labilité affective (ALS) mesure la labilité des affects (infra clinique à l'état basal). Elle fut développée par Harvey PD et ses collaborateurs en 1989 (21). Il s'agit d'un auto questionnaire de 54 items. Les différents items évaluent la perception qu'ont les sujets de leur propension à alterner entre une humeur qu'ils considèrent être normale (euthymique) et des affects tels que la colère, la dépression, la joie et l'anxiété. Cet outil permet également d'évaluer leur tendance à osciller entre des états de dépression et de joie, et entre des états d'anxiété et de dépression.

Chacune de ces échelles peuvent être utiles à mettre en lien des événements de vie positifs ou négatifs et la survenue d'épisodes thymiques, mais aussi à évaluer le fonctionnement émotionnel, pouvant induire des souffrances et dysfonctionnements au quotidien en dehors de tout épisode.

d. Base de neuroanatomie et neuroimagerie

i. Quelques cas historiques

1) Le cas de Phineas Gage

L'histoire se déroule dans le Vermont en 1848 : Phineas Gage, jeune-homme de 25 ans, supervise une équipe d'ouvriers dont la tâche est de construire des voies ferrées. Gage est un spécialiste en minage, son rôle étant de faire sauter des rochers. Un après-midi, distrait, une mine explose accidentellement, tandis qu'il bourrait la poudre dans une faille avec sa barre de fer. « La détonation est si brutale que tous les membres de

l'équipe reste figés. Il leur faut quelques secondes pour comprendre ce qu'il s'est passé. Le bruit de l'explosion n'a pas été habituel, et la roche est restée intacte. Il y a eu aussi un autre bruit inhabituel, une sorte de sifflement, comme celui d'une fusée se ruant vers le ciel. Mais il s'agit de bien d'autre chose que d'un feu d'artifice. (...) La barre de fer a pénétré dans la joue gauche de Gage, lui a percé la base du crâne, traversé l'avant du cerveau, pour ressortir à toute vitesse par le dessus de la tête. Phineas Gage a été projeté au sol. Il gît, tout étourdi dans la lumière éblouissante de l'après-midi, silencieux mais conscient. » La barre de fer pesait six kilos et mesurait un mètre dix. Malgré son rétablissement miraculeux sur le plan physique, « Gage n'était plus Gage » (« Gage was no longer Gage » (22)). Comme le décrit son médecin John Harlow « il était à présent d'humeur changeante ; irrévérencieux ; proférant parfois les plus grossiers jurons (ce qu'il ne faisait jamais auparavant); ne manifestant que peu de respect pour ses amis ; supportant difficilement les contraintes ou les conseils, lorsqu'ils venaient entraver ses désirs; s'obstinant parfois de façon persistante ; cependant, capricieux et inconstant ; formant quantité de projets, aussitôt abandonnés dès qu'arrêtés [...]. Se comportant comme un enfant, il avait néanmoins les pulsions animales d'un homme vigoureux. Il employait un langage tellement grossier qu'on avertissait les dames de ne pas rester longtemps en sa présence, si elles ne voulaient pas être choquées. » (23)

Cet accident est le premier à avoir permis d'étudier la corrélation entre l'atteinte de structures neuroanatomiques et des perturbations affectives et comportementales.

L'avènement des méthodes d'imageries récentes précise à posteriori les structures cérébrales atteintes sous-tendant les perturbations émotionnelles observées chez ce patient. Il s'agit principalement du cortex ventro-médian, une partie du cortex préfrontal, le segment antérieur du gyrus cingulaire antérieur.

2) Le patient H.M

Un autre cas historique fut celui de Henry Gustave Molaison, également connu sous « patient H. M. ». En raison d'épilepsie résistante aux traitements médicamenteux, un traitement chirurgical par lobectomie fut décidé. Une large partie des deux lobes

temporaux médians incluant les deux hippocampes et amygdales fut excisée. Dès lors Mr. H.M fut atteint d'amnésie antérograde et fut incapable d'intégrer des émotions. Certaines informations ayant une charge émotionnelle « extrêmement » forte pouvaient être néanmoins assimilées, ou par la répétition. Bien que les perturbations émotionnelles furent probablement en lien avec l'atteinte amygdalienne, il reste difficile de faire la distinction entre un préjudice direct à l'amygdale et la perturbation des connexions intracérébrales. (24)

Schéma 3 : Représentation 3D des coupes anatomiques schématisant le trajet de la barre de fer

ii. Le circuit de Papez

James Papez (1883-1958) est un neuroanatomiste américain principalement connu pour ses travaux sur l'organisation fonctionnelle des émotions. En 1937, il propose une théorie selon laquelle il existerait un circuit en anneau, composé de différentes structures anatomiques, situé sur la partie médiane du cerveau, qui serait le siège des émotions. S'appuyant sur des travaux d'autopsie de personnes souffrant de trouble affectif, il conclut que l'expérience émotionnelle dépend d'un circuit hippocampo-fornico-mamillo-thalamo-cingulaire.

Peu de temps après, en 1938, Heinrich Klüver et Paul Bucy ont mis en évidence, de façon expérimentale, l'implication des lobes temporaux dans la régulation des comportements émotionnels (25-26). Ils ont pratiqué une ablation de vastes portions du lobe temporal (incluant l'amygdale, l'hippocampe et une grande partie du néocortex) chez des singes adultes, démontrant ainsi l'existence du syndrome de Klüver-Bucy, également appelé cécité psychique. Les singes ainsi lobectomisés présentent une perte de la peur et des émotions en général, une perte des interactions sociales, une hypermétamorphose (réaction de vigilance accrue pour tout stimulus visuel) malgré une agnosie visuelle, une hyper oralité non discriminée et une hypersexualité. Ce syndrome touche également l'homme en cas d'atteinte amygdalienne bilatérale (pathologies infectieuses, maladie neuro dégénérative) (27).

iii. Les trois cerveaux de Mac Lean

En 1949, Paul Mc Lean (1913-2007, médecin et neurobiologiste américain) rajoute au circuit de Papez des structures cérébrales impliquées dans le traitement des émotions (amygdales, noyaux accumbens, l'insula, les régions du cortex préfrontal médian, orbito-frontal, des noyaux sous-corticaux [aire septale, noyaux médian du thalamus]) pour former le système limbique. Il propose une conception s'appuyant sur les théories darwiennes de l'évolution : trois systèmes cérébraux se superposant de manière concentrique : le cerveau reptilien, le cerveau paléo-mammilien et le cerveau néo-mammilien.

iv. Structures cérébrales et émotions dans les troubles bipolaires

L'incapacité à réguler les états émotionnels est un symptôme clef des troubles bipolaires, c'est pourquoi les études en IRM fonctionnelle (IRMf) ont pour la plupart exploré les réseaux neuronaux impliqués dans les processus de réactivité émotionnelle.

Les premières études en neuro-imagerie du trouble bipolaire s'attelèrent à identifier des modifications anatomiques identifiables par tomodensitométrie (TDM) et par imagerie par résonance magnétique structurale (IRM).

La donnée la plus souvent retrouvée parmi les études d'imagerie est l'élargissement des ventricules latéraux (28). Il est également retrouvé dans une étude une diminution du volume de la substance blanche totale présente dès le premier épisode (29).

Une augmentation de la fréquence des hypersignaux IRM en pondération T2 est retrouvée chez les patients bipolaires au décours de la maladie (30) lors du premier épisode (31) mais également chez les apparentés sains de sujets bipolaires et sont donc considérés comme un endophénotype (32). Ces hypersignaux ne sont pas retrouvés

dans les dépressions unipolaires, hormis chez le sujet âgé ce qui peut être expliqué par la présence de facteurs confondants (vieillissement, leucoaraïose) (31).

Au niveau de la substance grise, plusieurs études rapportent une augmentation du volume de l'amygdale chez les adultes bipolaires en comparaison à la population générale. Cette différence est à l'inverse chez l'enfant où le volume est moindre en cas de troubles bipolaires. La raison de cette différence n'est pas connue à ce jour (33).

1) Modélisation du traitement émotionnel chez le sujet sain

S'appuyant sur les modèles de régulation émotionnelle, les études de neuro-imagerie ont permis de mettre en évidence les structures fonctionnelles des émotions. Il existe initialement un traitement émotionnel précoce incluant une phase attentionnelle et de perception. Ensuite des réponses émotionnelles avec une réponse émotionnelle automatique, une expérience émotionnelle puis une expression de l'émotion. Et enfin la régulation émotionnelle implique l'initiation de nouvelles réponses émotionnelles ou modifie les réponses existantes. (34) (Cf. mécanismes de régulation émotionnelle). Pour Ledoux et Muller, depuis leur théorie avancée en 1997, chaque émotion correspond à une unité cérébrale fonctionnelle distincte (35). Concernant l'anxiété et l'agressivité, il semble indéniable aujourd'hui, que l'amygdale joue un rôle majeur dans l'expression de ces émotions (36).

2) Tâche de Stroop émotionnel

La tâche de Stroop émotionnelle est une procédure expérimentale modifiée à partir de la tâche de Stroop originale (37). Dans la tâche de Stroop, on présente des mots de couleur comme « rouge », « vert », « bleu », imprimés en diverses couleurs et les participants doivent nommer la couleur du mot à haute voix. Généralement, on constate un ralentissement du temps de réponse quand la couleur du mot et le mot de couleur ne sont pas congruents (e.g., « rouge » imprimé en vert). A l'inverse, on constate un effet de facilitation avec des temps de réponse plus courts quand la couleur du mot et le mot de couleur sont congruents (e.g., « bleu » imprimé en bleu).

Dans la version émotionnelle de la tâche de Stroop, des mots à signification émotionnelle et des mots neutres sont imprimés dans diverses couleurs et présentés à la place des noms de couleur (38). L'effet d'interférence émotionnelle de Stroop est la différence entre le temps mis pour dénommer la couleur des stimuli émotionnels (souvent négatifs) et le temps mis pour dénommer la couleur des stimuli contrôles (neutres ou positifs).

3) Apport de la neuroimagerie dans l'appréhension du traitement émotionnel chez les patients souffrant de troubles bipolaires

Certains modèles neurobiologiques expliquent la dysrégulation émotionnelle chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire comme résultant d'un déséquilibre entre un système ventro-limbique hyperactif et une hypofonctionnalité du système de régulation cortical. (39-41). Le système ventro-limbique inclut le cortex orbito-frontal, le cortex cingulaire subgénual, l'amygdale et l'hippocampe. Le complexe cortical comprend le cortex préfrontal dorso-latéral, le cortex cingulaire et le précunéus. Le système préfrontal et cingulaire n'assureraient donc plus un contrôle inhibiteur suffisant sur les structures sous-corticales générant les émotions primaires, automatiques et immédiates (34 ; 42).

Wessa et Linke 2009, montrent que les patients bipolaires, symptomatiques ou en rémission ont une plus grande activation du système limbique. Les perturbations peuvent être retrouvées durant les phases intercritiques mais également chez des apparentés sains au 1^{er} degré. Cette hyperactivité limbique pourrait constituer un biomarqueur spécifique des troubles bipolaires.

Ces hypothèses sont validées grâce à deux méta-analyses effectuées par J.Houenou et ses collaborateurs (38). Les résultats des deux méta-analyses ont des résultats

convergeants en identifiant des zones corticales hypo actives associées à une augmentation de l'activité des structures ventro-limbiques.

e. Perturbation de la réactivité émotionnelle chez les patients bipolaires

Les symptômes présents lors des épisodes thymiques ont été largement étudiés depuis les premières descriptions des fluctuations thymiques chez les patients souffrant de troubles bipolaires. Les réactions émotionnelles de ces sujets n'ont été une préoccupation que depuis quelques années.

i. Au cours d'un épisode thymique.

Le diagnostic de trouble affectif bipolaire repose uniquement sur les périodes thymiques (16).

Comme nous le soulignons dans le chapitre précédent (cf.) les descriptions cliniques au fil des années s'enrichissent de dimensions plus ou moins spécifiques (ex : cognition, motivation, etc.). L'intérêt d'une conceptualisation dimensionnelle est défini par de nombreux auteurs (Kraemer, Demazeux, Akiskal etc. 43-46). La clinique est basée sur des attributs quantitatifs plutôt que des catégories. Ainsi G. Hasler et al. (47) soulignent l'intérêt d'une définition des dimensions clefs de la dépression pour une meilleure compréhension des mécanismes les sous-tendant.

Les premières descriptions cliniques des troubles bipolaires intégrant un concept dimensionnel nous viennent d'Emil Kraepelin (1856-1926). Il rassembla la dépression, la manie et les états mixtes sous l'entité de folie maniaco-dépressive. Trois dimensions pouvant évoluer de l'inhibition à l'activation, indépendamment les unes des autres,

décrivent les états mixtes : la pensée, l'humeur et la volonté. Il en découle huit tableaux cliniques distincts.

Nous présentons, dans ce chapitre, les études mettant en avant les intérêts de l'intégration de la réactivité émotionnelle dans les troubles bipolaires.

1) Intérêt diagnostique

a) Episode maniaque/hypomaniaque/mixte (selon le DSM-IV TR)

Kotin et Goodwin démontrent que la totalité des patients évalués durant une phase maniaque présentent des symptômes dépressifs associés. La sévérité de ces symptômes est corrélée à la sévérité de l'épisode maniaque. (49) Cette corrélation positive est également retrouvée dans une étude de Post et al. (50). De plus, que les émotions soient du registre euphorique ou dysphorique, leur intensité est augmentée.

C. Henry et ses collaborateurs ont réalisé une étude (51) visant à évaluer les symptômes présents au sein d'une population de patients hospitalisés pour un épisode actuel maniaque. Les symptômes ressentis sont recueillis au décours de l'hospitalisation. Il apparaît que l'élévation ou l'expansivité de l'humeur seules ne sont présentes que chez 23% alors que l'élévation de l'humeur associée à une irritabilité est de 53%. Trente-trois pour cent décrivent une prépondérance de symptômes dépressifs dont seulement 10% remplissant les critères d'état mixte. Trois symptômes dépressifs sont majoritaires : l'agitation psychomotrice, l'insomnie et la diminution de capacités de concentration. Les pensées de mort ou idées suicidaires sont présentes à hauteur de 33%. L'hyperréactivité émotionnelle est présente chez la totalité de l'échantillon, avec une évaluation moyenne de modérée à sévère. Données intéressantes sont que tous les patients rapportent l'hyperréactivité émotionnelle comme caractéristique basale de leur épisode maniaque. Cette étude a pour intérêt majeur de démontrer le manque de spécificité de la tonalité de l'humeur comme symptôme cardinal de la manie. Il paraît plus approprié de définir l'humeur durant un épisode maniaque par rapport à l'intensité des émotions plutôt qu'à la tonalité thymique globale.

D'autres études démontrent la présence de symptômes dysphoriques durant les épisodes maniaques sans pour autant remplir les critères d'épisode dépressif majeur (52-53). Goodwin et Jamison retrouvent également l'irritabilité comme symptôme principal (71%) durant un épisode maniaque, devant l'euphorie (63%). Les symptômes dépressifs sont retrouvés dans presque un cas sur deux (46%) (54).

Ce dysfonctionnement émotionnel est analysé dans une étude visant à comparer la réactivité émotionnelle au sein de trois groupes (55). Un premier groupe composé d'épisodes actuels maniaques, hypomaniaques et états mixtes comme définis par le DSM-IV, un second d'épisodes actuels dépressifs et le troisième de sujets sains. Pour cette épreuve d'induction émotionnelle, les participants sont placés, individuellement, face à un ordinateur (à 1mètre) sur lequel une série de 18 images issues de l'International Affective Picture System (IAPS) leur est présentée (56). Les participants doivent évaluer la valence et l'intensité émotionnelle (arousal) de chaque image à l'aide du Self-Assessment of Manikin (57). « L'arousal » ou intensité, correspond à l'intensité émotionnelle déclenchée à la vue de l'image. La valence correspond au plaisir ou déplaisir perçu (58). Les patients du premier groupe ont une valence émotionnelle plus plaisante pour les images neutres, comparés aux sujets sains (3^{ème} groupe). De manière surprenante, les sujets du deuxième groupe, bien que qualifiés « dépressifs » ne diffèrent pas des patients maniaques/hypomaniaques/états mixtes. La valence attribuée aux images neutres est également plus plaisante que pour les sujets sains. Concernant l'intensité émotionnelle déclenchée, les patients du 1^{er} groupe rapportent une plus grande intensité comparée aux patients du 2^{ème} groupe quelque soit la valence des images (positives, neutres ou négatives). Ces résultats suggèrent que les épisodes maniaques se caractérisent par une hyperréactivité émotionnelle, quelque soit la valence du stimulus plutôt qu'une sensibilité accrue à des stimuli positifs.

b) Episode dépressif

Quant est-il alors des épisodes dépressifs bipolaires? La tonalité de l'humeur est considérée dépressive pour l'ensemble de ces patients. Les classifications actuelles regroupent des symptômes de tonalité opposée validant un seul et même critère

diagnostique (ex : gain ou perte de poids, insomnie ou hypersomnie, agitation ou ralentissement psychomoteur) (16). Bien que les présentations cliniques soient hétérogènes, elles ne peuvent donc pas être discriminées. Les données provenant du *Systematic treatment enhancement program for bipolar disorder* (STEP-BD) soulignent le fait que deux tiers des patients bipolaires déprimés ont des symptômes maniaques concomitants.

Akiskal et Benazzi (58) évaluent un pool de 563 patients en consultation ambulatoire pour un épisode dépressif majeur. L'objectif de cette étude est de discriminer les patients unipolaires des bipolaires. Afin de tenir compte de l'aspect dimensionnel et de ne pas négliger les formes subsyndromiques, la durée des symptômes maniformes est ramenée à 2 jours, et la clinique s'appuie d'avantage sur des périodes de suractivation comportementale que de changement d'humeur. Compte tenu d'une évaluation dimensionnelle, les troubles bipolaires sont prépondérants dans cette étude (58,6%) et les caractéristiques de gravité concordant avec la littérature (cf. pronostic).

C. Henry et ses collaborateurs évaluent les profils de réactivité émotionnelle chez des patients souffrant de trouble bipolaire en épisode dépressif majeur actuel, homogènes d'un point de vue catégoriel (59). La réactivité émotionnelle est évaluée via la MATHyS, la sévérité est mesurée via la MADRS (60) et la MAS (61). L'hypothèse de cette étude est que deux profils distincts se dévoilent à la lumière de la dimension émotionnelle (score total à la MATHyS), à l'instar des études de la manie. Un auto questionnaire (intégré à la MATHyS) permet le recueil de la fréquence des émotions perçues la semaine passée (joie, tristesse, colère, anxiété, irritabilité, panique, exaltation). Une analyse en cluster permet de distinguer 2 groupes : un premier groupe marqué par une hyporéactivité émotionnelle et l'autre par une hyperréactivité émotionnelle. En comparant ces deux groupes, il n'est pas retrouvé de différence quant aux proportions de troubles bipolaires de type 1 et 2, à l'âge ni au genre. Mais les groupes diffèrent quant au taux de tentative de suicide, nettement supérieur dans le groupe marqué par une hyperréactivité émotionnelle (40,9% versus 15,8%). La sévérité de l'épisode dépressif est plus importante dans le groupe des patients émotionnellement hypo réactifs, s'appuyant sur les scores de la MADRS et MAS. Fait remarquable, les deux groupes diffèrent de manière significative ($p < 0,0001$) dans tous les domaines de la

MAThyS (motivation, perception sensorielle, activité psychomotrice, cognitions et émotions) avec un score global supérieur en cas d'hyperréactivité émotionnelle. Lorsqu'est comparé la fréquence des émotions perçues la semaine passée, il est constaté que le sentiment de joie et de tristesse ne permettent pas de distinguer les deux groupes. Mais ce sont bien les dimensions émotionnelles d'irritabilité, de panique, de colère, d'anxiété et d'exaltation qui contrastent entre ces deux groupes. Cette étude permet de faire la distinction au sein d'un groupe pouvant être à tort considéré comme homogène. Il est retrouvé d'un côté des dépressions hypo réactives caractérisées par une inhibition globale de toutes les dimensions : hyporéactivité émotionnelle, ralentissement moteur, ralentissement des processus cognitifs, une diminution de la motivation et des perceptions sensorielles. D'un autre côté des dépressions hyperréactives caractérisées par une activation globale de toutes les dimensions évoquées.

En synthèse, l'évaluation de l'amplitude de la réactivité émotionnelle apparaît plus efficiente pour la description clinique que la simple considération de la tonalité de l'humeur. Elle permet de compléter une approche catégorielle trop peu opérante.

c) Tous épisodes thymiques confondus

Une autre étude (62) vise à déterminer si la dimension émotionnelle, au travers de la MAThyS, permet de distinguer tous les épisodes thymiques des troubles bipolaires. Le second objectif de cette étude est de caractériser les épisodes thymiques, intégrant des symptômes de polarité opposée, selon un axe inhibition/activation. La population de cette étude est constituée de patients souffrant de troubles bipolaires, hospitalisés ou vus en consultation spécialisée pour un épisode thymique actuel. Les épisodes sont caractérisés selon les critères du DSM-IV, la sévérité selon les scores à la MADRS (symptomatologie dépressive) et MAS (symptomatologie maniaque) et la dimension émotionnelle à l'aide de la MAThyS.

Quatre groupes sont distingués : épisode dépressif majeur sans symptôme maniaque, épisode dépressif majeur avec symptômes maniaques, état mixte, hypomanie/manie. Les scores totaux à la MAThyS répondent à un continuum allant de l'inhibition à

l'excitation, respectivement de l'épisode dépressif majeur sans symptôme maniaque (58,6+/-27) à la manie/hypomanie (142,4+/-27,9). La comparaison intergroupe de la dimension émotionnelle (score total MATHyS) permet de distinguer les deux types de dépression avec ou sans symptôme maniaque. Les états mixtes ne sont significativement pas différents des épisodes dépressifs majeurs avec caractéristiques mixtes. S'il est considéré le sous score de la réactivité émotionnelle, les épisodes dépressifs majeurs sans symptôme maniaque ont un score inférieur à ceux avec symptômes maniaques, et également aux sujets sains. Il s'agit de dépressions caractérisées par une hyporéactivité émotionnelle. Les épisodes dépressifs majeurs avec symptômes maniaques ne diffèrent pas des états mixtes et des manies/hypomanies et correspondent à des dépressions hyperréactives sur le plan émotionnel. Les phases thymiques des troubles bipolaires peuvent donc être distinguées sur un continuum allant de l'inhibition à l'activation émotionnelle. L'inhibition globale consiste en une diminution des fonctions cognitives, un ralentissement psychomoteur, une diminution de la perception sensorielle et une hyporéactivité émotionnelle; l'activation globale des épisodes dépressifs avec symptômes maniaques se rapproche des états mixtes sans pour autant valider les critères diagnostiques selon le DSM-IV. Cette étude est la première à utiliser la dimension émotionnelle, dont la réactivité émotionnelle, dans le but de discriminer tous les états thymiques.

Une analyse en cluster (63) est réalisée au sein d'une population souffrant de troubles bipolaires au cours d'un épisode thymique. Chaque cluster est évalué au regard du DSM-IV (catégorie diagnostique) et de la MATHyS (dimension émotionnelle). Trois clusters apparaissent. Les clusters 2 et 3 ont plus de caractéristiques en commun qu'avec le cluster 1. Ces trois clusters sont différents au regard du diagnostic selon le DSM-IV. Dans le cluster 1, une majorité de patient souffre d'un épisode dépressif majeur : 92,8% dont 9,5% avec caractéristiques maniaques (7,2% d'épisodes mixtes). Le second cluster est composé à plus de 90% d'épisode maniaque (et 9,5% d'épisode mixte). Le troisième cluster est plus complexe. Il est composé d'épisodes maniaques/hypomaniaques (25%), d'états mixtes (18,4%) et d'épisodes dépressifs majeurs (56,6%) mais dont la majorité ont des caractéristiques maniaques associées (47,4%) sans remplir les critères d'état mixte. L'analyse des clusters par la dimension

émotionnelle (score total à la MATHyS) retrouvent une différence significative entre chaque groupe. Le cluster 1 retrouve une inhibition globale (51+/-21), le cluster 2 une activation globale (166+/-16) et le cluster 3 intermédiaire (118+/-22). Les trois clusters sont également différents dans chaque dimension de la MATHyS. La réactivité émotionnelle est le sous-score le plus distinctif entre les trois groupes. La fréquence de toutes les émotions perçues la semaines passées est différente dans chaque cluster. La tristesse est la seule émotion rapportée de manière identique (différence non significative) dans les trois clusters, à l'inverse de la joie et l'exaltation (prédominant dans le cluster 2), l'anxiété et la panique (principalement dans le cluster 3), l'irritabilité et la colère (cluster 2 et 3).

Cette étude montre que la classification selon le DSM-IV, en vigueur lors de l'étude, était trop restrictive. Le cluster 3 intègre au sens large les états mixtes comme défini par Kraepelin. Au sein du cluster 3, la tonalité de l'humeur n'est pas le meilleur choix pour définir l'état thymique, ce qui confirme les observations des études précédentes.

2) Intérêt pronostique

Un intérêt pronostique est mis en évidence par Peeters et ses collaborateurs (64). Ils montrent qu'une hyporéactivité émotionnelle face aux stimuli positifs et négatifs des personnes souffrant de dépression unipolaire est prédictive à 1 mois d'une sévérité plus importante, ainsi qu'un taux de rémission à 18 mois plus médiocre. De plus, la présence d'une hyperréactivité émotionnelle est associée à un taux de tentative de suicide plus important (65).

3) Intérêt thérapeutique

Concernant la prise en charge des dépressions bipolaires, les sociétés savantes fournissent des informations contradictoires, ne distinguant pas clairement l'indication d'une prescription d'antipsychotiques, de thymorégulateurs ou même d'antidépresseurs en association dans le cadre des dépressions bipolaires (66-69).

Actuellement, il n'existe aucune étude utilisant la dimension émotionnelle comme prédicteur potentiel de réponses aux différents traitements pharmacologiques. Néanmoins, il est démontré qu'une prescription au long cours d'antidépresseur augmente le risque de virage maniaque, d'humeur dysphorique et de cycle rapide (70).

Comme nous l'avons vu précédemment, les épisodes dépressifs majeurs avec hyperréactivité émotionnelle se rapprochent cliniquement des états mixtes définis par le DSM-IV. L'hyperréactivité émotionnelle pourrait donc être l'indicateur d'une mauvaise évolution en cas de traitement par antidépresseur.

ii. En phase normothymique

1) Impact des événements de vie

Comme nous l'avons vu précédemment, la réactivité émotionnelle est indispensable à l'interaction du sujet avec son environnement. La perception d'événements du quotidien est dépendante de l'interprétation que l'individu a de celui-ci. En effet, la perception du monde peut être perturbée par les émotions qui affectent alors la manière dont le sujet s'exprime, raisonne et apprend (71).

La dysrégulation émotionnelle sous-tend une instabilité affective qui est à l'origine de conséquences négatives sur le fonctionnement habituel de l'individu. Pour Phillips et ses collaborateurs, il s'agit d'un « symptôme clef » des troubles affectifs (72). En effet, en terme de durée, les changements observés dans les troubles de l'humeur surviennent sur des périodes de quelques heures à quelques jours, ils peuvent donc concerner aussi bien des états émotionnels que des états de l'humeur. Cette instabilité sous-tend l'importance de l'impact des événements de vie de ces sujets. A événement identique, chaque individu n'impliquera pas la même valeur émotionnelle. Ainsi nous développerons dans ce chapitre l'impact que peuvent avoir les événements de vie chez des patients souffrant de troubles bipolaires tout en gardant en mémoire que cet

impact est possiblement sous tendu par les capacités de régulations émotionnelles dysfonctionnelles.

a) Chez des patients souffrant de troubles bipolaires

Les premières études mettent en évidence une différence quantitative d'évènements, non spécifiques de pathologies psychiatriques, entre des sujets souffrant de troubles bipolaires et la population générale. A la fin des années 70, Dunner, Patrick et Fieve (73) démontrent qu'au moins 50% des patients rapportent un évènement de vie majeur précède l'épisode initial. Ambelas (74) montre que quatre fois plus d'évènements « menaçants » sont retrouvés avant l'hospitalisation de sujets bipolaires en comparaison à des hospitalisations pour chirurgie.

Kennedy et ses collaborateurs ont comparé des sujets souffrant de troubles bipolaires et des sujets nécessitant une opération orthopédique (75). Le taux d'évènement total et indésirable est significativement plus important dans le mois précédent l'hospitalisation dans le premier groupe. Ces données sont confirmées par la suite (76) avec des taux d'évènements sévère et indépendants plus élevés jusqu'à 6 mois avant une admission hospitalière.

Tausig M. réalise une étude prospective consistant en l'évaluation du stress et de son intensité en lien avec la survenue d'épisodes thymiques (77). Il met en évidence une différence entre les patients ayant des rechutes thymiques et ceux restant stables concernant la fréquence et le type de stress perçu. Ces résultats sont affinés par Ellicott qui réalise une étude similaire avec une évaluation régulière jusqu'à 2 ans (78). Une évaluation thymique ainsi que des évènements stressants intercurrents sont relevés durant un entretien structuré. Les sujets ayant des évènements de vie stressants qualifiés de « très stressant » ont 4,5 fois plus de risque de rechute que ceux sans stress.

De manière similaire, le taux d'évènement stressant retrouvé chez les patients ayant une rechute est trois fois plus important dans les trois mois précédant l'épisode que le reste du temps (79).

Sclaire et Creed (80) comparent le taux d'évènements de vie sévères, marquants et modérés six mois avant et six mois après rechute. Ils trouvent que 44% des participants vivent un « événement indépendant sévère » dans les 26 semaines précédant la rechute et 21% dans les 26 semaines suivant la rémission. Par la suite, la recherche a pu confirmer le lien entre la survenue d'événement de vie stressant et l'apparition du premier épisode thymique ainsi que des récurrences (81-86).

b) Chez des apparentés sains de parents bipolaires

Ces taux plus importants et/ou plus sévères d'événement de vie stressant sont également retrouvés chez des apparentés sains au premier degré de sujets bipolaires (87-90). Deux études majeures évaluent le tempérament d'apparentés au 1^{er} degré de sujets bipolaires. Chang et al. (91) mettent en évidence une diminution de la flexibilité, une diminution de l'habileté à la réalisation de travaux sans distracteur ainsi qu'une tonalité de l'humeur plus négative chez les apparentés ayant un trouble de l'axe 1 versus ceux n'en n'ayant pas.

Dans la seconde étude, Dufy et ses collaborateurs (92) évaluent le lien entre la survenue d'événement de vie et le tempérament d'apparentés au 1^{er} degré de patients bipolaires. « L'émotivité » et « les émotions fortes » sont positivement corrélées à la présence d'événement de vie. De plus l'émotivité (ainsi que l'âge) contribuent au risque développer un trouble de l'humeur.

Bien que le mécanisme exact de l'impact de ces évènements reste méconnu, son rôle dans l'évolution de la maladie est à ce jour indéniable. Plusieurs théories sont développées à ce jour intégrant ces perturbations environnementales comme un élément clef de l'évolution de la maladie.

La réactivité émotionnelle ne déroge pas à ces observations et peut-être l'un des mécanismes sous-jacents. Il n'existe pas, à notre connaissance, d'étude à ce jour évaluant l'impact des évènements de vie stressant en fonction du niveau de réactivité émotionnelle.

2) Impact de la réactivité émotionnelle

Les études, jusqu'à ces dernières années se sont penchées sur les périodes aiguës du trouble bipolaire de l'humeur. L'accent fut mis sur ces périodes aux symptômes bruyants et dont les conséquences peuvent être gravissimes, laissant au second plan les périodes intercritiques. Nonobstant les symptômes aigus, des perturbations globales du fonctionnement ont été constatés (93 ; 94) et les recherches se sont multipliées afin de tenter d'élucider les mécanismes sous-tendant ces perturbations. Force est de constater que les périodes intercritiques sont marquées de perturbations telles qu'une impulsivité (3), des altérations cognitives (4) et des troubles du sommeil (cf.).

De nombreuses études démontrent que malgré l'appellation « normothymique », de 13 à 70% des patients présentent de nombreux symptômes résiduels et subsyndromiques (95-98). Une étude prospective (99) sur une durée de 13,6 années démontre que des sujets souffrant de trouble bipolaire de type 2 présentent une persistance de symptômes plus de la moitié du temps sur une semaine. Ces symptômes ne sont pas suffisants pour parler d'épisode thymique actuel. Plusieurs théories se proposent aujourd'hui d'expliquer ces perturbations. Nous présenterons dans cette revue de la littérature les études concernant la réactivité émotionnelle et en quoi les dysrégulations émotionnelles peuvent impacter les périodes intercritiques.

Les équipes d'Hirschfeld (100) et de Solomon (101) rapportent une instabilité émotionnelle chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire. Comme nous l'avons vu précédemment, Davidson (102) a suggéré que le seuil requis à une réaction émotionnelle est différent entre chaque individu. Les premières études s'intéressant à l'impact des capacités de régulation émotionnelle ont cherché à définir un type de personnalité particulier qui sous-tendrait les perturbations observées (103). Les résultats des différentes études retrouvent des résultats contradictoires (104). Par la suite, Leibenluft (105) a suggéré une variabilité des réponses émotionnelles en fonction du type de trouble bipolaire (en fonction de l'âge de début des troubles).

De ce constat, C. Henry et ses collaborateurs ont évalué la labilité et l'intensité affective de patients souffrant de troubles bipolaires en période intercritique comparés à des

témoins via deux échelles AIM et ALS (20-21). La labilité affective est en lien avec un risque supérieur de comorbidité de l'axe 1 (Addiction, troubles anxieux) et un âge de début des troubles plus précoce. L'intensité excessive des affects est en lien avec un risque supérieur de troubles anxieux et du nombre d'épisode thymique. L'intensité, ainsi que la labilité émotionnelle face à des situations « banales » de la vie quotidienne sont nettement plus élevées chez les sujets bipolaires qui sont plus « réactifs », quelle que soit la valence des stimuli émotionnels comparés aux témoins. Ces résultats sont en concordance avec les études de Angst et ses collaborateurs (106) qui retrouvent une labilité émotionnelle et végétative comme facteur de risque de trouble bipolaire. L'apparition fréquente de « hauts et de bas » (« *up and down* ») chez des sujets sains est également à fort risque.

M'Bailara K. et ses collaborateurs émettent l'hypothèse que les dysfonctionnements durant les périodes intercritiques seraient sous-tendus par une dysrégulation émotionnelle. Au sein d'un groupe de patients souffrant de troubles bipolaires, le fonctionnement global et les sous groupes le constituant (autonomie, fonctionnement professionnel, cognitif, financier et relations interpersonnelles) sont évalués via questionnaire FAST (107) et la réactivité émotionnelle via la MATHyS.

Il est démontré, qu'en dehors de tout épisode thymique, les patients présentant une dysrégulation émotionnelle, qu'il s'agisse d'hypo ou d'hyper réactivité émotionnelle, ont un fonctionnement global altéré (108). Si on regarde les sous scores de fonctionnement, une perturbation significative du fonctionnement cognitif, des relations inter personnelles, de l'activité professionnelle et de l'autonomie sont également retrouvés. De plus, Samalin L. et ses collaborateurs ont démontré, dans une étude incluant 525 patients bipolaires en période intercritique, qu'un mauvais fonctionnement global est associé à une inhibition générale émotionnelle (hyporéactivité émotionnelle) (109).

Plus récemment, une étude (110) a évalué si des dysfonctionnements émotionnels particuliers peuvent être prédictives d'épisode thymique particulier. Les patients de cette étude, de manière globale, présentent des difficultés à la régulation émotionnelle. Particulièrement, les difficultés de contrôle des impulsions seraient en lien avec des

traits (hypo)maniaques alors que l'accès limité aux stratégies de régulation de l'humeur prédit une proportion affective dépressive.

3) Témoins vs Patients souffrant de troubles bipolaires

Une étude récente (12) a comparé les réponses objectives et subjectives de patients souffrant de troubles bipolaires à l'International Affective Picture System en comparaison à des témoins indemnes de troubles psychiatriques. Le recueil objectif a été réalisé via le Self-Assessment Manikin. La réponse physiologique a quant à elle été évaluée par mesure de la dilatation pupillaire. Bien que le recueil subjectif ne retrouve pas de différence significative, une diminution de la réponse physiologique pour les images de valences positives est retrouvée. Cette étude a pour intérêt de mettre en évidence une perturbation émotionnelle neurovégétative, au delà de l'évaluation subjective qui est exposée à d'avantage de biais. Ces résultats sont concordant avec des résultats antérieurs (111).

Une étude d'induction émotionnelle en laboratoire a été menée (112). La réactivité émotionnelle de 145 sujets (90 témoins et 55 patients bipolaires en phase normothymique) a été évaluée au moyen d'une méthode d'induction émotionnelle fondée sur le visionnage d'un set de 18 images à tonalités positive, négative ou neutre. L'évaluation subjective de la valence attribuée aux images (plaisante, neutre ou déplaisante) et l'intensité émotionnelle déclenchée (*arousal*) ont été mesurées et comparées. De plus, le réflexe de sursaut (paramètre objectif), déclenché de manière aléatoire lors de la visualisation des deux tiers des images, a été enregistré. Les patients bipolaires normothymiques attribuent en moyenne la même valence et la même réactivité émotionnelle que les témoins face aux images positives et négatives. En revanche, les images neutres sont évaluées comme étant plus plaisantes et plus émouvantes par les patients bipolaires normothymiques que par les témoins. Après avoir contrôlé l'effet des traitements dans l'analyse statistique, l'enregistrement du réflexe de sursaut montre également une amplitude plus importante chez les patients bipolaires face à des images neutres en comparaison aux sujets témoins.

4) Population à risque

Les études récentes tendent à considérer la réactivité émotionnelle comme un symptôme clef du spectre des troubles bipolaires. Afin de renforcer ce concept et s'appuyant sur la forte prédisposition génétique des troubles, une équipe américaine a cherché à savoir si les enfants d'âge préscolaire avec un risque familial de troubles bipolaires ont d'avantage de difficultés à moduler leurs émotions et leurs comportements en comparaison à des enfants sans risque familial identifié (113). Il est retrouvé de manière significative des accès de colère plus intenses, envahissants et cliniquement observables ainsi que des dysrégulations comportementales.

f. Conclusion

Les dysfonctionnements de la réactivité émotionnelle semblent être au cœur des troubles bipolaires. Des structures neuronales précises sous-tendant les expressions cliniques ont pu être identifiées à ce jour. Qu'il s'agisse des phases thymiques ou des périodes intercritiques, cette réactivité marque le quotidien des sujets souffrant de troubles affectifs bipolaires.

L'hétérogénéité des troubles bipolaires peut être mieux appréciée par une relecture clinique au travers de cette réactivité. L'intérêt de cette considération est diagnostique, pronostique et thérapeutique. De plus, cette vulnérabilité pourrait être en lien avec des facteurs génétiques pouvant représenter des endophénotypes de la maladie. Cela fait de la réactivité émotionnelle un axe majeur de prise en charge et de recherche pour les études ultérieures.

3. Etude du Sommeil dans le cadre de trouble bipolaire.

a. Généralités

Les rythmes circadiens sont des phénomènes physiologiques d'une période d'environ 24 heures régulés par l'horloge interne, elle-même sous l'influence (entre autre) de synchronisateurs environnementaux. L'horloge interne régit des rythmes biologiques variés dont les cycles veille/sommeil (114).

Les troubles du sommeil sont l'un des problèmes les plus fréquents en pratique médicale. Selon certaines études épidémiologiques internationales, entre 19 et 46% de la population générale présente des insomnies, 13% de symptomatologie modérée à grave (115). En prenant scrupuleusement les critères diagnostiques, c'est à dire présence simultanée de troubles de l'endormissement et du maintien du sommeil, avec perturbations diurnes du bien-être général, leur fréquence est de 1,3% (116).

D'après l'enquête INPES Baromètre santé 2005 (117), 17,9% des Français de 12 à 75 ans se déclarent insatisfaits (« pas du tout » ou « pas satisfait ») de leur sommeil, tandis que 68,6% en sont satisfaits (« satisfait » ou « très satisfait »), et 13,5% ne sont ni satisfaits, ni insatisfaits. Les femmes sont plus nombreuses que les hommes à se dire insatisfaites (20,2% vs 15,5 % ; $p < 0,001$), ainsi que les personnes de plus de 45 ans (20,1% d'insatisfaits vs 16,3% pour les 12 à 44 ans ; $p < 0,001$). L'insatisfaction par rapport à la quantité de son sommeil et, en particulier, l'insuffisance de sommeil concerne 20 à 41,7% de la population générale (118). Selon l'HAS, la prévalence de troubles du sommeil avérés serait de 10 à 20% en population générale. (119).

Les perturbations du sommeil se traduisent le plus souvent par des effets perceptibles ou mesurables lors de la période de veille suivante. La perception même de la perturbation constitue un motif de plainte de la part de la personne exposée, tant en ce

qui concerne la qualité du sommeil lui-même que celle de la journée consécutive. À cette perception subjective est souvent associée une dégradation de la qualité de l'éveil qui peut être exprimée, ou non, de façon consciente par la personne concernée. Cette dégradation de l'état physiologique se traduit le plus souvent par une diminution de l'état vigile entraînant une réduction des performances, une dégradation de l'humeur, l'expression d'un état de fatigue avec, comme corollaire, une perte de motivation, une réduction des activités et une recherche de repos compensateur (120). Ce sont ces perturbations, classiquement retrouvées dans les troubles bipolaires qui en font un axe d'étude majeur.

b. Organisation générale du sommeil

Le sommeil chez les mammifères est classé en deux types distincts : Le sommeil lent ou NREM sleep (Non rapid eye movement), et le sommeil paradoxal ou REM sleep (rapide eye movement). Le NREM est divisé en quatre sous-stades (1 à 4) qui correspondent, dans cet ordre, à la « profondeur » du sommeil (121). Chez les êtres humains, NREM et REM alternent sous forme de cycle au fil de la nuit selon un rythme ultradien d'environ 90 min. Bien que la durée des cycles soit stable durant la nuit, le ratio NREM/REM lui se modifie. Le début de sommeil est essentiellement dominé par les stades 3 et 4 alors que les stades 2 et REM sont majoritaires en seconde moitié de la nuit. Il est à souligner que la raison de cette organisation est inexploquée à ce jour (122)

i. Sommeil lent

1) Sommeil lent superficiel

Le sommeil lent superficiel aux phases 1 et 2. La somnolence (stade 1) est le stade de l'endormissement (transition entre l'éveil et le sommeil) souvent précédé de bâillement. Il est caractérisé par une réduction de la vigilance, du tonus musculaire et

de la fréquence cardiaque. Les mouvements musculaires sont lents. La latence d'endormissement considérée comme normale est inférieure à vingt minutes. Fait notable, la phase d'endormissement n'est jamais perçue, contrairement au réveil de celle-ci (exemple de l'endormissement lors de la conduite automobile). On retrouve des ondes Thêta (3,5 à 7,5 Hz). Le passage du stade 1 au stade 2 se fait rapidement.

Le sommeil léger (ou stade 2) occupe environ 50 % du temps de sommeil total. Le sujet est assoupi, mais il est encore très sensible aux stimuli extérieurs. Ainsi en stade 2, environ 50 % des bons dormeurs et 80 % des mauvais dormeurs pensent ne pas dormir. L'activité électrique cérébrale est faite d'onde thêta (3,5 à 7,5 Hz), complexes K, et spindles ou fuseaux (12 à 14 Hz).

2) Sommeil lent profond

Le sommeil profond correspond aux phases 3 et 4 : l'activité électrique est constituée d'ondes lentes, les ondes delta ($< 3,5$ Hz), et les paramètres vitaux se ralentissent tout en devenant réguliers. Au stade 3 persiste une très discrète activité musculaire et les mouvements oculaires ont quasiment disparu. C'est au stade 4 que peuvent parfois se produire les terreurs nocturnes ou le somnambulisme.

C'est à ce moment qu'ont lieu les divisions cellulaires et la production de l'hormone de croissance, d'où l'importance du sommeil chez l'enfant. Le sommeil profond occupe environ 1 heure et 40 minutes au cours d'une nuit moyenne de sommeil, que la personne soit un petit dormeur ou un gros dormeur. Il a tendance à diminuer avec l'âge, au profit du stade 2.

Sur le plan neurochimique, on peut observer une diminution de l'activité cholinergique sous corticale, du taux de sérotonine au niveau des noyaux du raphé et du taux de noradrénaline dans le locus coeruleus.

ii. Sommeil paradoxal

A l'issue du sommeil lent paradoxal (encore appelé stade PMO, phase de mouvements oculaires, ou REM, *rapid eyes movements*), l'EEG affiche soudain une activité plus rapide traçant "une onde en dents de scie" de très bas voltage. Ce stade ressemble, électriquement parlant, au stade 1. En parallèle, l'EMG traduit une abolition de l'activité musculaire tandis que les mouvements oculaires s'inscrivent en salves phasiques nombreuses. Rythme cardiaque et respiration deviennent irréguliers signant ainsi la dissociation neurovégétative. L'érection s'installe chez l'homme, et divers accès cloniques de la face, des pieds et des doigts peuvent survenir. Comparable au stade 1, le tracé du sommeil paradoxal se situe proche de l'état de veille alors que cette phase de sommeil profond original et particulier requiert de fortes stimulations afin d'obtenir le réveil du dormeur. Le sommeil paradoxal représente entre 20 et 25 % de la durée totale du cycle, selon l'âge et l'état du sujet. Il s'inscrit en épisodes brefs après chaque développement d'un cycle des stades de sommeil. Ces épisodes sont de plus en plus longs et de plus en plus fréquents à mesure que la durée du sommeil s'épuise et que la nuit s'avance. Son délai d'apparition est de l'ordre de 90 minutes après l'endormissement. A la différence des "états intermédiaires", qui encadrent tous les autres stades de sommeil et pour lesquels il n'existe pas de frontières nettes, la survenue du sommeil paradoxal tranche avec celle du sommeil lent profond qui le précède. Un véritable « coup de feu » éclate dans le silence du sommeil lent profond. Les mouvements oculaires apparaissent tandis que restant en mydriase, la pupille signe la persistance du sommeil. Ces mouvements sont déclenchés par le lancement de l'activité ponto-genouillée-occipitale. Ils pourraient accompagner les images du rêve qui peuvent résulter d'une stimulation du cortex occipital (123).

c. Mesures et analyses des paramètres du sommeil

Les échelles, questionnaires et appareils de mesure sont utilisés pour mieux apprécier l'origine et l'importance des troubles du sommeil.

i. Les auto-questionnaires

Il existe de nombreuses échelles destinées à l'évaluation qualitative ou quantitative du sommeil. Nous détaillerons ici celles principalement employées pour les études et la pratique clinique.

L'Echelle d'Epworth (1991) est un auto-questionnaire concernant la somnolence. Elle est composée de huit items qui représentent huit situations différentes pour lesquelles les individus doivent évaluer leur niveau de somnolence à l'aide d'une échelle allant de 0 à 3 (ne somnole jamais à forte chance de s'endormir). Nous pouvons citer pour exemple certaines des situations : assis en train de lire, dans une auto immobilisée quelques minutes dans un encombrement, assis en train de parler à quelqu'un ... (124)

Le PSQI (Pittsburg Sleep Quality Index Buysse, 1989) est un auto-questionnaire, composé de 23 items, renseignant différents paramètres du sommeil, des 30 derniers jours et nuits. Les items sont regroupés en sous-score : qualité subjective du sommeil ; durée du sommeil ; efficience du sommeil ; troubles du sommeil ; médication ; dysfonctionnement dû au sommeil. Ces sous-scores sont regroupés en un score total variant de 0 à 21. Un score total supérieur à 5 indique des problèmes de sommeil. L'examen des sous-scores permet de juger si un domaine particulier est affecté. De plus, cela permet de guider les stratégies thérapeutiques en place (125).

L'inventaire du rythme circadien permet de déterminer la vigueur et la flexibilité des patients (126). Les sujets « vigoureux » sont plus alertes que les sujets « languides » durant la journée et sont moins influencés par l'inertie de sommeil au réveil. Les sujets vigoureux ont besoin de moins de sommeil. Les sujets flexibles ont également besoin de moins de sommeil que les sujets rigides. Ce questionnaire peut-être mis en lien avec le PSQI afin de déterminer si le sujet a des rythmes et un temps de sommeil adaptés et s'il se sent somnolent dans la journée (en lien avec l'Epworth).

Dans différentes échelles visant à évaluer l'humeur, le sommeil fait partie intégrante des évaluations. Les questionnaires MADRS, Altman, YMRS et QIDS-SR16 comportent chacun un ou plusieurs items explorant de manière non spécifique le sommeil.

D'autres questionnaires s'orientent vers des pathologies précises du sommeil. Nous citerons ici le questionnaire de Berlin (1999) (127). Cet auto-questionnaire permet d'explorer un éventuel syndrome d'apnées ou hypopnées obstructives du sommeil au travers de 3 grandes catégories subdivisées en items : ronflement ; somnolence ; facteur de risque. Une étude récente (128) souligne que « le syndrome d'apnées obstructives du sommeil est très fortement associé au trouble bipolaire ». L'impact est aussi bien somatique (majoration du risque cardio-vasculaire) que cognitif et fonctionnel.

Sur le plan thérapeutique, nous pouvons citer l'échelle de Leeds (1980). Il s'agit d'un auto-questionnaire normalisé composé de dix échelles visuelles analogiques qui ont trait à quatre aspects de l'efficacité du sommeil : la qualité d'endormissement et degré de somnolence ; la qualité du sommeil ; la qualité du réveil ; la qualité de l'état suivant le réveil et performances. En pratique, cette échelle est utilisée pour évaluer l'efficacité et la tolérance des produits psychotropes (susceptibles de modifier le niveau de vigilance) au cours des essais thérapeutiques, ou à l'initiation d'un nouveau traitement. (129)

ii. Agenda veille/sommeil – fatigue/somnolence

« Pour contrôler la nature, il faut lui obéir ; et c'est par la contemplation de la cause que l'on détermine la règle » affirmait Francis Bacon, philosophe et aphoriste Anglais (1561 – 1626). De cet adage, nous comprenons aisément que l'agenda du sommeil fait parti des outils de première intention, selon les recommandations HAS (130), pour explorer les troubles du sommeil. Simple, peu couteux et reproductible, il est le parfait reflet du chronotype subjectif personnel. Il offre une vue synthétique du rythme quotidien

d'activité et de repos ainsi que des événements nocturnes et diurnes en lien avec le sommeil. Son analyse aide à déterminer les moyens pour rétablir l'équilibre des balanciers du sommeil, ainsi qu'à mesurer la progression des résultats.

Les consignes remises au patient sont : de tenir l'agenda sur l'ensemble de la période d'observation, de façon à obtenir un aperçu des variations de sommeil au fil du temps, de remplir l'agenda chaque matin en fonction des souvenirs de la nuit, et de remplir l'agenda chaque soir pour relater l'état pendant la journée.

Les informations récoltées sont l'heure de couché, l'heure de lever, l'heure et le nombre d'éveils nocturnes, la qualité subjective du sommeil, la vigilance matinale, les thérapeutiques en cours, le nombre et la durée de sieste diurne, les périodes de somnolence diurne et la forme globale durant la journée. Cet agenda devra être rempli durant trois semaines au minimum.

iii. L'actigraphie

L'actigraphie est un outil clinique permettant un examen régulier de la qualité du sommeil et/ou l'efficacité d'un traitement recommandé par l'American Sleep Association (131). L'actimétrie est la mesure et l'enregistrement à l'aide d'un actimètre, dispositif constitué d'un accéléromètre ou de tout autre système permettant de quantifier le mouvement (par exemple la membrane d'un micro) et d'un système d'enregistrement dans un petit boîtier porté en général au poignet. Celui-ci permet l'enregistrement des données relatives à l'activité nocturne et diurne. Les mesures ainsi réalisées incluent les mouvements, la fragmentation du sommeil, le temps passé éveillé au cours de la nuit, le temps d'immobilité pendant le sommeil et l'heure des éveils. L'actigraphie a été validée en tant que méthode fiable d'enregistrement de l'activité pendant le sommeil en comparaison avec l'agenda du sommeil et la polysomnographie (132).

iv. La polysomnographie

« La polysomnographie est définie de façon générale comme étant un processus de surveillance et d'enregistrement de plusieurs données physiologiques pendant le sommeil. Le nombre et la nature des données enregistrées sont variables selon la pathologie suspectée (...) (133) :

- l'électroencéphalogramme (EEG) qui est un enregistrement de l'activité électrique du cerveau par des électrodes placées sur le cuir chevelu. Il permet de classer les stades de sommeil ;
- l'électro-oculogramme (EOG) qui enregistre les mouvements des globes oculaires. Le recueil des différences de potentiel est enregistré entre deux électrodes de surfaces, l'une placée au canthus interne et l'autre au canthus externe. Cet examen permet de classer les stades du sommeil (cf. organisation générale du sommeil) ;
- l'électromyogramme (EMG) qui enregistre l'activité musculaire. Les électrodes sont placées en général sous le menton et sur les jambes. Cet examen permet de classer les stades du sommeil ;
- l'électrocardiogramme (ECG) qui enregistre l'activité cardiaque avec deux ou trois électrodes sur la poitrine. L'objectif de cet examen est de déterminer s'il y a des perturbations importantes du rythme cardiaque et/ou du rythme associés à des troubles respiratoires ;
- l'effort respiratoire qui sert à déterminer la présence et le type d'apnées du sommeil : la méthode de référence est celle de la pression œsophagienne (Pœso), mais elle est invasive puisqu'elle nécessite la mise en place d'un capteur de pression dans l'œsophage. En routine, des méthodes semi-quantitatives peuvent suffire. La méthode privilégiée alors est la pléthysmographie respiratoire par inductance. Les sangles thoraciques ou abdominales, qu'elles soient à jauge de contrainte au mercure ou à quartz piézo-électrique, et la mesure de l'impédance par la technique des oscillations forcées peuvent être utilisés, mais sont sujets à des variations importantes quand le patient change de position de sommeil et peuvent donner des informations trompeuses ;

- le débit respiratoire qui est mesuré à l'aide d'un pneumatographe (*gold standard*), peu pratique en routine, car il nécessite l'utilisation d'un masque nasobuccal, ou par mesure de la pression nasale à l'aide d'une canule nasale, non utilisable lorsque la respiration est exclusivement buccale. L'utilisation de thermocouple (capteurs thermiques) est simple, mais elle n'est pas adaptée à la détection d'hypopnée et ne permet pas d'identifier des apnées au cours desquelles se produisent de faibles débits expiratoires sans débit inspiratoire ;
- la pression partielle en gaz carbonique et/ou en oxygène (PaCO₂/PaO₂) qui permet, grâce à des électrodes transcutanées, d'évaluer les conséquences gazométriques des apnées ;
- la saturation oxyhémoglobine (SpO₂) par oxymétrie transcutanée qui permet également d'évaluer les conséquences gazométriques des apnées ;
- la position du corps par observation directe ou par utilisation de capteurs à mercure placés sur une sangle ;
- les bruits respiratoires et notamment du ronflement enregistrés au moyen d'un microphone qui permet d'identifier les anomalies respiratoires au cours du sommeil et également de constater la réussite d'une opération corrective ;
- l'enregistrement vidéographique du patient qui a pour but de corréliser une manifestation clinique à un aspect EEG concomitant. Ce type d'enregistrement est nécessaire dès que le sujet ou son entourage se plaint de comportements anormaux pendant le sommeil (diagnostic différentiel des parasomnies). L'enregistrement doit se faire dans une ambiance peu lumineuse avec des caméras noir et blanc de haute sensibilité ou, mieux, avec des caméras à infrarouge. L'enregistrement vidéographique doit être synchronisé avec l'enregistrement polysomnographique ;
- la présence ou l'absence de lumière qui est une information importante pour la mesure de la latence d'endormissement (temps entre l'extinction de la lumière et la survenue de la première époque de n'importe quel stade du sommeil). »
- D'autre part, la polygraphie ventilatoire permet d'explorer le sommeil en cas de suspicion de SAOS. Cet examen est aisément réalisable en ambulatoire. Le patient prend l'appareil dans un service d'étude du sommeil et le ramène le lendemain. Bien qu'orientant vers le diagnostic de syndrome d'apnée/hypopnée

obstructif du sommeil, une polysomnographie complète reste l'examen de référence du sommeil.

Une étude visant à comparer l'actigraphie, la polysomnographie et l'agenda du sommeil chez les patients souffrant de trouble bipolaire retrouve une forte concordance des résultats (134). Chaque outil a donc un intérêt clinique pertinent dans l'évaluation du sommeil en première, seconde ou troisième intention selon les cas.

d. Trouble du sommeil en période thymique.

Les perturbations du sommeil sont un symptôme cardinal des épisodes thymiques quel qu'en soit la polarité. Une « réduction du besoin de sommeil » est classiquement rapportée durant les épisodes maniaques et hypomaniaques, tandis que des insomnies ou hypersomnies ainsi que des éveils matinaux précoces sont décrits dans les épisodes dépressifs. Ces observations cliniques sont aujourd'hui reconnus par la communauté scientifique et font partie des critères permettant le diagnostic d'épisode thymique (16).

Nous étudierons, dans ce chapitre, les liens entre le sommeil et les épisodes thymiques.

i. Manie et hypomanie

Le rôle du sommeil durant les épisodes thymiques de manie et hypomanie a été mis en exergue au travers d'observations cliniques et paracliniques mettant en évidence un lien direct entre l'humeur et le sommeil.

1) La diminution du besoin de sommeil comme marqueur d'épisode maniaque et hypomaniaque

La diminution du besoin de sommeil fait partie des sept critères diagnostiques d'un épisode maniaque (16). Elle permet d'avantage la différenciation avec d'éventuels diagnostics différentiels que la capacité à maintenir l'énergie sans sommeil suffisant (135).

En utilisant les données de la National Comorbidity Survey, Kessler et ses collaborateurs montrent que l'euphorie, les idées de grandeur et la capacité à maintenir l'énergie sans sommeil permettent de décrire presque la moitié des patients bipolaires de type 1, et font ainsi partie des critères les plus efficaces de la Composite International Diagnostic Interview (136). Citons pour exemple, l'étude de Geller et al (137) qui compare ces symptômes chez des enfants souffrant de troubles bipolaires à des patients souffrant de trouble déficitaire de l'attention avec hyperréactivité et des sujets témoins. La symptomatologie maniforme des troubles bipolaires de l'adolescent et le TDAH pouvant être confondue, les troubles du sommeil sont pourtant significativement plus élevés chez les enfants bipolaires. Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que durant un épisode maniaque, la majorité des patients (69-99%) rapportent une réduction du besoin de sommeil, qu'elles se basent sur des données objectives (138-141) ou subjectives (142-144).

Les études polysomnographiques, en plus d'objectiver les troubles rapportés (diminution du temps de sommeil total, une augmentation du temps passé éveillé au lit), retrouvent une association entre le sommeil paradoxal et la manie. Hudson et ses collaborateurs retrouvent chez les patients bipolaires en comparaison aux sujets témoins une diminution de la latence d'apparition et une augmentation de la densité de sommeil paradoxal (142). Plus tard une seconde étude (comparant également des sujets bipolaires à des sujets témoins) met en évidence une augmentation du pourcentage du stade 1 du sommeil, et confirme les données du sommeil paradoxal précédents (143).

Cette observation va dans le sens des travaux de Cartwright et ses collaborateurs qui mettent en évidence un lien entre le sommeil paradoxal et le fonctionnement affectif des patients ayant un trouble bipolaire (145).

2) La réduction de la quantité de sommeil peut déclencher un épisode maniaque ou hypomaniaque

Différents contextes potentiellement perturbateurs du sommeil ont été associés à des virages de l'humeur, tels que l'abus de substance, les voyages transméridionaux, les périodes de deuil et post-partum (146-151). Afin d'approfondir ces observations, Wu et Bunney (152) réalisent une revue de la littérature de 1970 à 1980, faisant le lien entre les troubles de l'humeur et la privation totale de sommeil. Ainsi, 29% des dépressions bipolaires et 25% des dépressions non spécifiées expérimentent un virage maniaque ou hypomaniaque après une nuit de privation totale. Ces résultats restent critiquables du fait d'un manque de spécificité des troubles de l'humeur étudiés, de défaut de design des recueils symptomatiques et le type d'épisode rapporté la plupart du temps en analyse post hoc. Kasper et Wehr (153) reprennent de manière plus spécifique les virages maniaques ou hypomaniaques après privation de sommeil et en retrouvent respectivement 7 et 12% chez des patients déprimés.

De plus, une étude prospective réalisée avec un échantillon de 54 patients souffrant de troubles bipolaires de type 1 évalue la durée de sommeil et la présence de symptômes maniaques sur une période de trois jours. Une corrélation significative est retrouvée entre la diminution de la durée totale de sommeil et l'apparition de symptômes maniaques le jour suivant (154). Bauer et ses collaborateurs (155), retrouvent des résultats similaires dans une étude prospective de 100 jours de patients bipolaires de type 1 et 2. La diminution du temps de sommeil ainsi que du temps passé au lit sont associés à l'apparition d'une symptomatologie maniaque le jour suivant.

Une étude évalue l'impact du sommeil chez des patients souffrant de troubles bipolaires avec cycles rapides (156). Un suivi prospectif est réalisé sur une période de 18 mois. L'impact de trois paramètres du sommeil (durée totale, latence à l'endormissement, heure d'éveil) et des épisodes thymiques (dépression, manie, hypomanie) sont analysés. Les résultats indiquent qu'une durée plus courte de sommeil est à risque de déclencher un épisode maniaque ou hypomaniaque le jour suivant.

Colombo et ses collaborateurs (157) ont évalué l'impact de la privation de sommeil chez des patients souffrant de dépression bipolaire et retrouvent un virage maniaque à hauteur de 4,9% et hypomaniaque de 5,8%. Un tiers des patients ayant un virage maniaque ont une résolution de l'épisode après 3 à 5 jours de traitement par benzodiazépines au coucher.

Perlman et al (158) retrouvent des résultats contradictoires. Un pool de patients souffrant de trouble bipolaire de type 1 bénéficie d'un suivi prospectif avec une évaluation du sommeil (PSQI) à 6 mois après rémission partielle de l'épisode thymique et d'une évaluation thymique mensuelle après la rémission partielle jusqu'à un an. Les résultats montrent qu'un déficit de sommeil est prédictif d'une symptomatologie dépressive à 6 mois de suivi mais pas de symptômes maniaques.

Au final, une grande majorité des facteurs intrinsèques et extrinsèques incluant les causes biologiques (toxiques, hormones...), événements de vie stressants (séparation, deuil...) et les perturbations directes des horaires de sommeil (naissance, voyage, travaux postés...) sont potentiellement à l'origine du déclenchement du virage de l'humeur de part les perturbations du sommeil qui en découlent.

Enfin l'instabilité du rythme veille/sommeil sous tendue par l'instabilité du rythme circadien fait partie des hypothèses physiopathologiques des troubles bipolaires. Le stress psychosocial causerait une rupture du fonctionnement de routine, rompant ainsi un rythme circadien vulnérable et déclenchant un épisode thymique (159).

A la vue de ses données, Wehr et ses collaborateurs émettent l'hypothèse que les troubles du sommeil sont la « voie finale commune » (« *Final common pathway* ») de la manie.

3) Le sommeil comme prédicteur de manie

Si les perturbations du sommeil peuvent être l'un des leviers à l'initiation d'un épisode maniaque, quelques études s'intéressent à son rôle prédictif plus que déclencheur.

Ainsi Wehr et al (160) ont étudié l'anamnèse prospectivement sur 18 mois des patients bipolaires avec ou sans cycles rapides. Ils ont pu observer qu'une grande majorité des deux groupes ont une ou plusieurs nuits consécutives d'insomnie totale à chaque fois que la tonalité de l'humeur varie de la dépression à la manie. Inversement il est observé que l'augmentation du sommeil permet significativement de diminuer la probabilité de manie ou hypomanie le jour suivant (156). De manière similaire, une corrélation positive est retrouvée entre le sommeil, le temps passé au lit et la variabilité thymique la veille d'un changement de l'humeur (155). Houston et ses collaborateurs (161) retrouvent une diminution du besoin de sommeil dans les 2 semaines précédant la survenue d'un épisode maniaque ou hypomaniaque à hauteur de 25% (si traités par Olanzapine) et 10,5% (si traités par Lithium). Dans une revue de la littérature incluant onze études, il est retrouvé que les perturbations du sommeil constituent le prodrome le plus fréquemment retrouvé au début d'un épisode maniaque ou hypomaniaque, avec un taux de 77% (162). L'étude de Pearlman citée précédemment (158) ne retrouve pas de lien significatif entre des perturbations du sommeil et la survenue d'épisode maniaque.

4) Le sommeil comme marqueur de réponse et cible thérapeutique

En 1994, Nowlin-Finch et ses collaborateurs (163) comparent la durée du sommeil avec l'amélioration clinique de patients hospitalisés pour un épisode maniaque. Une association est mise en évidence entre une durée totale supérieure de sommeil la première nuit d'hospitalisation et la rapidité de l'amélioration clinique. Barbini et ses collaborateurs (164) ont pu montrer une amélioration à la coopération clinique et de l'irritabilité en cas de sommeil de meilleure qualité. Néanmoins, aucune relation de

causalité n'a pu être mise en évidence. Les biais dans ses études sont très nombreux (recueil subjectif lors d'épisode maniaque, difficultés de recueil, caractéristiques cliniques différentes, thérapeutiques et comorbidités associées, faible taille des échantillons etc.). L'action thérapeutique sédatrice des benzodiazépines et neuroleptiques n'a pas été évaluée spécifiquement, bien que les observations laissent supposer que le retour à un sommeil efficace marque une amélioration clinique globale.

Bersani et Garavini (165) évaluent l'action de la mélatonine comme hypnotique chez onze patients chez qui les benzodiazépines n'ont pas été efficaces. Un maintien du traitement est fait durant 30 jours. Les résultats sont très décevants avec une persistance de l'épisode maniaque et une aggravation des symptômes thymiques.

Des stratégies comportementales de contrôle des paramètres du sommeil ont été expérimentées mais la variabilité des données rend les études non comparables et les résultats isolés. Citons pour exemple l'étude de Barbini et ses collaborateurs (154) qui ont testé une obscurité forcée de 14h par jour lors d'hospitalisation pour un épisode maniaque. Il est retrouvé une diminution du score YMRS si la thérapie est réalisée dans les deux semaines suivant le début de l'épisode. De plus la durée totale d'hospitalisation est plus courte et les posologies des traitements anti maniaques plus faibles.

Au total, la qualité de sommeil est en lien étroit avec la manie sans que le sens de cette relation ne soit clairement authentifié. Les recommandations internationales soulignent l'importance de l'intégration du sommeil dans la prise en charge globale du patient (165)

ii. Episode dépressif

Les troubles du sommeil font partie des critères diagnostiques des épisodes dépressifs, qu'ils soient unipolaires ou bipolaires (16).

Les différentes études retrouvent des proportions variables mais toujours importantes de troubles du sommeil durant un épisode dépressif : l'insomnie à hauteur de 100%, des difficultés à trouver le sommeil 58% (166), des perturbations globales du sommeil (85%), éveil matinal précoce (77%), difficulté d'endormissement (60%) (167)

Un intérêt particulier a été porté sur la recherche de critères permettant de distinguer ces deux entités cliniques (uni vs bipolaire). Malheureusement, les études objectives de la qualité de sommeil (par polysomnographie par exemple) ont retrouvé des perturbations similaires, bien que quelques données limitées suggèrent que les patients bipolaires ont un lever matinal plus précoce et une densité totale de sommeil paradoxal supérieure (168).

Néanmoins le recueil de données subjectives permet, sans être pathognomoniques, d'orienter le type de dépression. Mitchell et ses collaborateurs (169) ont mis en évidence l'intérêt de la recherche de symptômes « atypiques ». Dans un groupe de patient souffrant d'épisode dépressif majeur, ils comparent les caractéristiques des patients unipolaires et bipolaires. Bien que la sévérité de la dépression est comparable, les patients bipolaires rapportent significativement d'avantage de caractéristiques « atypiques » dont une hypersomnie. Cette donnée est confirmée en comparant les sujets « mélancoliques ». L'hypersomnie pourrait ainsi être considérée comme une « signature de la dépression bipolaire » (170)

Bien que repris par d'autres auteurs (171-172), Nofzinger remet en cause l'hypersomnie comme orientant la dépression vers une bipolarité sous-jacente (173). Ainsi en comparant l'hypersomnolence de patients bipolaires durant un épisode dépressif avec des sujets souffrant de narcolepsie par mesure objective (« *Multiple Sleep Latency Test* ») aucune différence n'est retrouvée quant à une somnolence diurne excessive. Ils suggèrent que l'hypersomnolence serait le reflet de la perte d'énergie et de la fatigue.

Le sommeil a été, par le passé, un axe de recherche dans le traitement des épisodes dépressifs. Comme nous l'avons vu précédemment la privation de sommeil permet une levée de la symptomatologie dépressive, parfois au risque d'un virage de l'humeur. Néanmoins une rechute thymique est le plus fréquemment observée après régulation

du sommeil, limitant l'action de la privation de sommeil à une amélioration à court terme et transitoire.

iii. Episode mixte

Une étude s'est intéressée au rapport subjectif du sommeil lors d'épisode mixte selon le DSM-IV-TR. Elle retrouve une diminution du temps de sommeil de sévérité faible chez 100%, et des troubles du sommeil de « présence indiscutable » chez 91%. (140).

Bien que l'impact exact des perturbations sur les caractéristiques physiques du sommeil soit méconnu, l'ensemble de la littérature s'accorde à dire que le sommeil est la pierre angulaire des épisodes thymiques.

e. Trouble du sommeil en période euthymique

Le défaut d'études des troubles du sommeil au sein des patients souffrant de trouble bipolaire de l'humeur et les perturbations persistantes du fonctionnement global ont motivé les chercheurs à explorer les caractéristiques du sommeil durant les périodes intercritiques ainsi que leurs conséquences.

i. Données épidémiologiques

Selon les études réalisées, nous retrouvons des taux de perturbation du sommeil chez les sujets souffrant de trouble bipolaire en période euthymique allant de 15 à 100% (174). L'hétérogénéité des troubles bipolaires ainsi que la complexité de recueil à grande échelle rend difficile les études du sommeil en période intercritique, et explique la diversité des résultats.

ii. Caractéristiques physiopathologiques

Harvey et ses collaborateurs ont comparé de manière subjective (agenda du sommeil) et objective (actigraphie) la qualité du sommeil de patients bipolaires euthymiques avec des patients souffrant d'insomnie et des témoins, durant 8 jours et nuits consécutifs (175). Au total, 70% des patients bipolaires rapportent des troubles du sommeil, dont 55% remplissent les critères d'insomnie (à l'exclusion du critère D). En comparaison aux autres groupes, les patients bipolaires ont une efficacité de sommeil moindre, un niveau d'anxiété et de peur concernant leur qualité de sommeil plus élevée et une activité diurne moindre. Les représentations du sommeil (ici altérées) sont comparables aux sujets insomniaques et diffèrent significativement des sujets sains.

Ces résultats se recoupent en partie avec l'étude de St Amand et ses collaborateurs (176). Dans cette étude, les groupes de patients souffrant de troubles bipolaires et d'insomnie sont comparables sur de nombreux points. Les patients souffrant de troubles bipolaires se rapprochent cliniquement des patients insomniaques quant à la diminution de l'activité diurne, la variabilité des activités réalisées au jour le jour plus importante et une somnolence diurne majorée. Néanmoins, le recueil des paramètres du sommeil (agenda, questionnaires et actigraphie) ne montrent pas de différence significative avec les sujets sains, à l'inverse des sujets insomniaques.

Talbot et ses collaborateurs (177), confirment les similitudes entre les patients bipolaires et les patients insomniaques. A cela, ils démontrent que la durée totale d'éveil un jour est suivie d'une « humeur négative » le lendemain. Réciproquement, une « humeur négative » le soir est suivie d'une durée d'éveil supérieure le lendemain.

Ce cercle vicieux peut aboutir, lors d'un épisode aigu, à une issue fatale comme décrit par Bell au milieu du XIX^{ème} siècle (178). Ses rapports d'observations cliniques font le constat de décès suite à un mois et demi d'évolution d'un épisode maniaque où l'insomnie était presque totale.

Quelques études polysomnographiques ont été réalisées chez des patients bipolaires. Knowles et al (179) mesurent chez 10 patients euthymiques durant 5 nuits les caractéristiques du sommeil. Les seules différences retrouvées sont davantage de stade 1, plus d'éveil nocturne et de temps passé au lit. Sitaram et al (180) rapportent une augmentation de la densité de sommeil paradoxal à sa première survenue ainsi qu'un pourcentage de sommeil paradoxal supérieur à la population générale. Cette étude fait un lien entre une perturbation du système cholinergique observée dans les dépressions et les perturbations du sommeil paradoxal.

Concernant les différents types de perturbation, les données de la littérature sont parfois contradictoires du fait de faible échantillon. Nous nous appuyerons sur deux méta-analyses, parues récemment, qui font le point sur les études des troubles du sommeil durant les périodes euthymiques.

La première, réalisée par Geoffroy PA et ses collaborateurs, regroupe toutes les études réalisées par actimétrie chez des patients bipolaires euthymiques. Les critères étudiés devaient être présents dans deux études au moins. De cette méta-analyse ainsi qu'après méta-régression, les auteurs retrouvent, de manière significative en comparaison à des témoins, une augmentation de la durée totale de sommeil ; une augmentation de la latence au sommeil ; d'avantage d'éveils après endormissement ; une diminution de l'efficacité du sommeil (181).

La deuxième méta-analyse (182) intègre tous les instruments de mesure du sommeil, qu'ils soient objectifs ou subjectifs (polysomnographie, actimétrie, auto-questionnaires, journal de sommeil). Les groupes comparés sont au nombre de quatre : des patients souffrant de trouble bipolaire en période euthymique ; des sujets à haut-risque individuel de trouble bipolaire ; des sujets contrôles ; des patients souffrant d'insomnie primaire. Si l'on compare les sujets bipolaires avec les sujets sains, les mesures par actimétrie retrouvent de manière significative une durée de sommeil avec un temps passé au lit plus long, une latence à l'endormissement majorée, davantage d'éveils précoces. Ces analyses suggèrent que les patients souffrant de trouble bipolaire ont un sommeil plus altéré que les sujets contrôles dans la plupart des variables mesurées. Les

études par actigraphie mettent en évidence une augmentation de la durée totale de sommeil, de la latence à l'endormissement, du nombre d'éveil nocturne et du temps passé au lit. Ces paramètres sont aussi plus variables au fil des jours. L'activité globale sur 24h est diminuée. Le journal du sommeil retrouve également une augmentation de la latence à l'endormissement, du nombre d'éveil nocturne et du temps passé au lit ainsi qu'une variabilité clinique augmentée. Les études par polysomnographie retrouvent uniquement une augmentation du pourcentage du stade 1 du sommeil. Les questionnaires retrouvent une augmentation au score du PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index), ISI (Insomnia Severity Index), ESS (Epworth Sleepiness Scale), traduisant une mauvaise qualité subjective du sommeil de façon globale.

En comparaison aux sujets souffrant de trouble du sommeil primaire, les sujets souffrant de trouble bipolaire ont une durée de sommeil plus importante, une activité globale moindre mais néanmoins une efficacité du sommeil supérieure et moins d'éveil nocturne. Des perturbations chez les sujets à risque de développer un trouble bipolaire sont aussi retrouvées. Ces variations sont essentiellement une variabilité accrue des paramètres du sommeil au fil des jours.

De plus, dans une étude chez le sujet jeune (<18ans) souffrant de troubles bipolaires, les perturbations du sommeil sont rapportées par environ la moitié des parents comme étant le symptôme le plus précoce (183) d'épisode thymique. L'évaluation du sommeil chez les sujets à hauts risques de développer un trouble bipolaire retrouve des perturbations du sommeil antérieures à l'expression de la maladie (184).

iii. Conséquences cliniques et pronostiques

Au vu de cette comorbidité évidente, différents auteurs s'attachent à mesurer l'impact de ce symptôme trait. Dans une étude incluant une population importante de patient (73 TB1 et 483 TB2), la présence de problèmes du sommeil est significativement associée à la présence de caractéristiques psychotiques par le passé, davantage de tentatives de suicide et un risque de rechute thymique précoce, quel qu'en soit la

polarité (185). Eidelman et ses collaborateurs précisent qu'au sein d'un groupe de patients souffrant de troubles bipolaires, une moindre efficacité et une variabilité accrue du sommeil sont associés à davantage d'épisodes dépressifs vie entière. Il en est de même en cas de variabilité de la durée totale d'éveil (186). L'étude de Becker et ses collaborateurs confirme ces résultats, précisant qu'au sein même de patients bipolaires euthymiques, les perturbations du sommeil sont associées à davantage de symptômes résiduels. De plus, indépendamment des symptômes résiduels, plus le sommeil est perturbé plus les rechutes seront précoces (187).

La privation de sommeil chez des patients souffrant de troubles bipolaires est associée au début d'un épisode maniaque ou hypomaniaque pour une grande proportion (160). Dans une étude incluant 206 sujets souffrant de dépression bipolaire, la privation totale de sommeil durant une nuit suivie d'une nuit de récupération ou traitée (amineptine, fluoxétine, lithium ou pindolol) 4,85% initie un épisode maniaque et 5,83% un épisode hypomaniaque (157).

Au delà des symptômes cliniques, il est démontré que les troubles du sommeil entraînent une altération de la qualité de vie et du fonctionnement général (188-191), ce qui en fait un axe de travail primordial.

Plusieurs paramètres du sommeil ont été étudiés afin de préciser les mécanismes sous-jacents et d'orienter les interventions thérapeutiques. Ainsi une durée totale de sommeil plus court serait associée à une augmentation de la sévérité des épisodes maniaques et une plus grande variabilité du sommeil serait associée à une augmentation de la sévérité des épisodes maniaques et dépressifs. Un suivi prospectif sur 1 an confirme les mêmes résultats. Ces résultats mettent en évidence l'importance des perturbations du sommeil en périodes intercritiques dans l'évolution des troubles bipolaires (192).

De manière intéressante, une combinaison d'évaluations à l'aide de 4 paramètres (durée moyenne du sommeil, latence moyenne d'endormissement, variabilité de l'index de fragmentation sur les 21 jours et score moyen au PSQI du retentissement

diurne) permet dans 90% des cas d'identifier les sujets ayant un TB et les sujets sains (193).

D'un point de vue thérapeutique, une étude compare la prise en charge spécifique des troubles du sommeil (TCC de l'insomnie) à une psychoéducation globale (194). Elle met en évidence l'intérêt d'intégrer le sommeil au cœur des prises en charge. La TCC de l'insomnie est associée avec une réduction du risque de rechute, améliore la qualité de sommeil et le fonctionnement global. Ces résultats sont significativement supérieurs à une psychoéducation isolée.

f. Troubles bipolaires, sommeil, et rythmes circadiens : une hypothèse physiopathologique

Les troubles bipolaires sont associés à des perturbations des cycles naturels de l'organisme. La donnée clinique la plus retrouvée est la perturbation du cycle veille/sommeil (195-197), mais les cycles de température, du cortisol sont aussi atteints (198). La structure et le timing des veilles/sommeil sont sous l'influence combinée des pacemakers circadiens (« processus C ») et de l'homéostasie des processus du sommeil, dépendant principalement du temps éveillé (« processus S ») (199-200). Ces deux processus gouvernent respectivement l'initiation du sommeil et le maintien (201-203). Ces systèmes sont interconnectés, mais bien que les troubles bipolaires soient hautement héréditaires, les gènes spécifiques ne sont pas confirmés. Les troubles bipolaires, constituant une entité phénotypique complexe, ne peuvent être simplement décrits par la mutation d'un gène particulier. Il a été proposé que les troubles bipolaires résulteraient d'une désynchronisation du système circadien. Un découplage des oscillateurs majeurs ou mineurs situés dans l'hypothalamus sous tendrait ces perturbations (160, 192, 202, 203). Le traitement par lithium, bien que l'on ignore les mécanismes exacts, permettrait une resynchronisation selon certains auteurs (204, 205).

Malgré ces observations scientifiques, une relation causale ne peut être établie. Les changements observés peuvent être une cause des troubles bipolaires ou une conséquence de la maladie.

g. Comorbidités

Considérant l'impact des troubles du sommeil dans les troubles bipolaires, il est légitime d'explorer les interactions de ses deux grandes catégories de troubles. Ainsi le syndrome d'apnée obstructif du sommeil (SAOS) et le syndrome des jambes sans repos font partie des troubles du sommeil primaire, impactant celui-ci, retrouvé respectivement à hauteur de 2 à 4% et 2 à 7% dans la population générale (135). Certaines études tendent à mettre en évidence une prévalence supérieure du SAOS chez les patients bipolaires en comparaison à la population générale. Une étude retrouve, au sein d'un échantillon de sujets issus de la « *Veterans Administration Association* » ayant reçu un diagnostic de SAOS, 4,65% de troubles bipolaires associés (206). Cette prévalence, supérieure à la population générale laisse présager d'un possible lien entre ces deux entités. L'obésité, bien que ne faisant pas partie des critères diagnostics de SAOS, en est l'un facteur de risque, et est également retrouvé de manière importante dans les troubles bipolaires (135).

Des chercheurs explorent (207) par polysomnographie, la présence de SAOS chez 482 patients souffrant de troubles bipolaires (type 1, type 2, type NOS) traités en clinique, au Colorado. Un SAOS a été retrouvé chez 21% de la population de l'étude. Il n'y a pas de différence entre les hommes et les femmes à âge égal, IMC et diagnostic comparable. Cette étude est la première à avoir effectué une recherche systématique de SAOS chez des patients souffrant de troubles bipolaires. Dans ce sens, Fagiolini et ses collaborateurs retrouvent chez les patients bipolaires ayant également une obésité, d'avantage d'épisodes maniaques et dépressifs (208).

Pante et Winkelmann avaient suggéré en 2008, la recherche systématique, en routine, de SAOS chez tous les patients souffrant de troubles bipolaires.

Concernant le syndrome des jambes sans repos, il n'y a pas à ce jour d'étude faisant le

lien avec les troubles bipolaires.

Le lien entre le SAOS et troubles bipolaires est à ce jour inconnu. Deux hypothèses sont actuellement explorées : l'une considérant les troubles bipolaires comme une pathologie multi-systémique impactant, entre autre, le système métabolique dont l'une des expression serait l'obésité ; et une autre dans laquelle l'obésité entrainerait des apnées obstructives du sommeil, lesquels causeraient des perturbations de l'humeur. Une troisième éventualité serait un lien bidirectionnel mais cela reste à étudier. Dans ce sens, l'équipe du professeur Leboyer fait état d'une pathologie multi systèmes, les troubles n'étant pas limités à une atteinte psychique. L'obésité n'est qu'une partie des atteintes cardio-vasculaires et métaboliques qui font des comorbidités des troubles bipolaires un axe majeur de prise en charge (209).

h. Conclusion

L'ensemble de ces résultats permet de concevoir les troubles du sommeil comme l'un des mécanismes physiopathologiques des troubles bipolaires de l'humeur, et non uniquement comme un simple symptôme.

Son évaluation et sa prise en charge s'appliquent aussi bien aux périodes thymiques qu'intercritiques. Les patients bipolaires durant les périodes intercritiques ne sont pas comparables aux sujets sains. Les cycles veille/sommeil semblent perturbés, de même que la stabilité dans le temps, et la perception qu'en ont les patients est révélatrice de la chronicité des troubles.

Comme nous l'avons vu, le sommeil peut être un élément « état » ou « trait » des troubles, perturbé également chez les sujets à risque de développer un trouble affectif bipolaire. Il s'agit d'un élément diagnostique, pronostique et thérapeutique, le plaçant ainsi au cœur des troubles bipolaires de l'humeur.

Les données récentes de la littérature intègre ces troubles dans un modèle multi systémique. Bien que nous ignorons à ce jour la nature exacte du lien existant entre les dimensions impactées (sommeil, risque métabolique, risque cardio-vasculaire, etc.) la

recherche clinique de chacune d'entre elle est nécessaire pour une prise en charge du patient dans sa globalité.

4. Lien entre réactivité émotionnelle et trouble du sommeil

a. En population générale

i. Trouble du sommeil et mémoire émotionnelle en population générale

Il est important de comprendre les mécanismes physiologiques sous-tendant l'acquisition émotionnelle afin d'apprécier les perturbations qui peuvent en découler. Tous les individus sont exposés à des événements de vie au quotidien. De quelle manière sont-ils intégrés ? Quels poids la mémorisation joue-t-elle ? En quoi le sommeil intervient dans le processus mnésique ?

1) Encodage

L'encodage est la capacité d'acquérir de nouvelles informations en provenance de nos sens : la vue, l'ouïe, le toucher, l'odorat et le goût. Cette première étape de mémorisation peut-être fortement modulée par les émotions lors de l'apprentissage (210). Les premières expériences sur les rats ont montré que la privation de sommeil et spécifiquement de sommeil paradoxal perturbe l'encodage (211). A un niveau cellulaire, la privation de sommeil paradoxal ne réduit pas seulement l'excitabilité des neurones hippocampiques (212), mais impacte significativement la formation de potentialisation à long terme (=PLT) (processus cellulaire et moléculaire de renforcement synaptique) de ces neurones (213-214). De plus, malgré la diminution des PLT, si ceux-ci peuvent rester efficaces, les neurones hippocampiques ne peuvent

pas maintenir les modifications en condition de privation de sommeil paradoxal (213). Une expérience menée par Walker et ses collaborateurs (215) propose d'évaluer la mémorisation en fonction de la valence (positive, neutre et négative) chez un groupe de sujets sains en privation de sommeil durant 36h et un autre groupe autorisé à dormir. Les sujets privés de sommeil montrent un déficit de 40% d'encodage en comparaison à l'autre groupe. Une atteinte sévère de l'encodage pour les valences neutres et positives est retrouvée. De manière surprenante, les émotions négatives restent protégées et mieux encodées! Pour les sujets reposés, l'encodage est de meilleure qualité pour les valences positives et négatives ce qui concorde avec les observations antérieures (210).

Ces données vont dans le sens d'un rôle primordial du sommeil dans l'encodage des émotions, et le manque de sommeil favoriserait l'encodage préférentiel des émotions négatives entraînant une perte de la balance des valences émotionnelles. Cela va dans le sens où la perturbation prolongée de sommeil impact l'humeur et ce constat serait sous-tendu par un biais d'encodage.

2) La consolidation

De nombreuses études comportementales chez l'humain ont démontré que les stimuli émotionnels neutres sont davantage oubliés que ceux ayant une valence positive ou négative. Le bénéfice de l'émotion sur la consolidation s'accroît avec le temps entre l'apprentissage et la restitution. Cette effet a été démontré pour des intervalles de : 20 min à 1 semaine (216), T0 à 1h (217), T0 à 24h (218) et 15 min à 2 semaines (219).

Sachant que les émotions peuvent déclencher une mémorisation accrue, des expériences sur modèle animal ont été menées afin d'éclaircir les mécanismes anatomiques et neurochimiques impliqués. Des injections sous-cutanée d'amphétamines, et autres hormones endogènes (épinephrine, glucocorticoïdes) ont permis de faciliter la rétention mnésique 24h après l'apprentissage (220-221). Cahill et ses collaborateurs (212) ont démontré que l'injection d'hormones de stress peut promouvoir de manière sélective la mémoire à long terme des stimuli émotionnels. Ces hormones offrent donc deux fonctions adaptatives en réponse aux expériences d'éveil :

elles aident à la réponse immédiate d'une potentielle expérience stressante ; elles aident aux réponses futures par renforcement de la consolidation.

De plus des neurotransmetteurs tel que l'acétylcholine co-régulent cette consolidation. L'administration d'agoniste et d'antagoniste cholinergique respectivement renforce ou diminue la mémoire après plusieurs tâches, le conditionnement de la peur et l'ampleur de la récompense (222 -225). Or ces systèmes sont sous influence de la qualité du sommeil. Lorsque l'on prive un sujet de sommeil suite à un apprentissage, la consolidation mnésique est perturbée (226-227). De plus cet effet est d'autant plus important que le sommeil paradoxal est atteint, davantage qu'une privation totale de sommeil ! (227-228).

Autre fait intéressant, le moment où la privation de sommeil se fait joue un rôle important dans la consolidation d'émotions spécifiques. Graves et ses collaborateurs ont démontré qu'une privation de sommeil entre 0 et 5h perturbe la consolidation de peur contextuelle et une privation entre 5 et 10h n'entraîne pas de modification lors de nouveau test.

Lors d'épreuve de reconnaissance d'expression faciale, la vitesse de reconnaissance des émotions est améliorée après une nuit de sommeil. De plus, le bénéfice du sommeil est corrélé à la quantité de sommeil paradoxal mesurée (229). Ce constat est également retrouvé après une sieste (230). Lors de mesures objectives (conduction cutanée, fréquence cardiaque et contraction musculaire) et subjectives de stimuli négatifs ou neutres, le sommeil promeut l'ajustement émotionnel du point de vu objectif. Il n'est pas retrouvé de différence entre les groupes effectuant une sieste et ceux restant éveillé quant à la perception émotionnelle subjective (231).

Sur le plan neurobiologique, le taux d'acétylcholine retrouvé dans le système limbique lors du sommeil paradoxal est significativement élevé (232), quatre fois supérieur au taux durant le sommeil lent et deux fois supérieur que durant l'éveil (233). Considérant l'importance de l'acétylcholine dans la consolidation à long-terme, le sommeil paradoxal « pro-cholinergique » permet une meilleure consolidation des événements émotionnels, fait observé de manière artificielle par manipulation d'acétylcholine (234).

Ces études montrent une cascade des mécanismes neurochimiques et neuro hormonaux dans la consolidation mnésique à différents moments de ce processus ou en fonction de l'état cérébral comme l'éveil ou le sommeil.

Prenant en compte ces observations, l'effet renforçant des émotions sur l'encodage et la consolidation dépend des conditions du « repos cérébral ». Nous comprenons donc aisément que l'intégration des émotions ainsi que leur réactivation/restitution sont étroitement lié au sommeil. Compte tenu des observations concernant les dysrégulations émotionnelles des sujets souffrant de trouble bipolaire, il nous est paru intéressant d'étudier l'impact du sommeil chez ces sujets.

ii. Sommeil et réactivité émotionnelle

Nous avons présenté deux grandes entités ayant un rôle majeur dans l'évolution des troubles affectifs bipolaires. Nous allons explorer dans ce chapitre en quoi ces deux éléments peuvent être en interaction. Cette précision nous a semblé légitime du fait d'un modèle physiopathologique incomplet à ce jour.

« La nuit porte conseil » ou plutôt permet de ne pas se laisser déborder par ses émotions. Dans cette expression populaire, le sommeil, représenté par la nuit, est bel et bien une rupture qui permet de prendre la distance nécessaire avec les évènements avant d'agir en conséquence, de manière réfléchie et adaptée. Henri-Frédéric Amiel affirme dans son journal intime : « Dormir, c'est tamiser ses émotions, déposer son limon, clamer son âme, et guérir sa fièvre. » (235).

En quoi le sommeil permet-il une meilleure régulation de nos émotions ? Quel impact peuvent avoir nos émotions sur la qualité du sommeil ? Simple temporisation ou réel mécanisme neurobiologique ?

Les premières études explorant ce princeps ont porté sur des sujets sains. Parmi les métiers postés, la perturbation du sommeil est inévitable et a pu faire le lit de certaines

observations. Ainsi, la relation entre la réactivité émotionnelle et le sommeil a été évaluée chez un pool de médecins. Il est retrouvé que les perturbations du sommeil prolongées et répétées intensifient les émotions négatives et la fatigue suite à un évènement stressant. De plus les émotions positives sont atténuées. Cette atténuation résulterait de l'élévation du seuil des émotions positives selon les auteurs (236). En privant totalement ou partiellement un individu de sommeil et en mesurant les perceptions face à des inductions émotionnelles, les chercheurs ont identifié certains mécanismes intriqués entre sommeil et émotions.

Les études portant sur des patients souffrant des pathologies du sommeil (insomnie, syndrome d'apnées du sommeil) ont apporté des informations précieuses concernant les mécanismes sous-jacents aux émotions. Ainsi, chez des patients insomniaques, une corrélation positive est retrouvée entre une échelle subjective de la qualité du sommeil et la connectivité cérébrale impliquée dans les émotions impliquant notamment l'amygdale (237). Ces résultats font écho aux observations précédentes démontrant une similitude entre la qualité de sommeil des patients bipolaires euthymiques et des patients insomniaques (175). Par la suite, des émotions spécifiques sont évaluées en fonction du sommeil. L'équipe de recherche sur le sommeil de Gujar et ses collaborateurs (238) démontre une réactivité amplifiée à la colère et la peur au fil des jours en situation de privation de sommeil. Par ailleurs une sieste peut bloquer cette dysrégulation émotionnelle voir même l'améliorer tout en conservant l'expression positive de joie. De manière intéressante, seuls les sujets ayant un sommeil paradoxal suffisant affichent cette modulation. Les auteurs décrivent la régulation des émotions face aux contacts sociaux comme un système non statique mais évoluant au cours du nyctémère et son bon fonctionnement probablement soumis à la qualité du sommeil (238). L'étude de Van der Helm va dans le sens de ce constat avec une perception émotionnelle émoussée (ici la perception des expressions de colère et de joie) en cas de perturbations du sommeil, réversible après une nuit de récupération (239).

Cette potentialisation des évènements négatifs en situation de privation ou diminution

significative du temps de sommeil est l'une des données les plus retrouvées dans la littérature (240).

Des mesures des affects positifs et négatifs sont évaluées chez des adolescents indemnes de toute pathologie psychiatrique. En cas de privation de sommeil, les participants rapportent une diminution des affects positifs. Le ratio entre affects positifs (PA) et négatifs (NA), PA/NA, diminue. Cette étude souligne également qu'une personne ayant un chronotype vespéral expérimente moins d'affects positifs et un ratio PA/NA diminué en comparaison au chronotype matinal, dans les deux conditions de privation ou conservation du sommeil. Les auteurs concluent à un possible marqueur de vulnérabilité émotionnelle en cas de trouble du sommeil ou de chronotype vespéral (241).

Au delà de la perception subjective, quels mécanismes physiopathologiques entrent en jeu ?

Deux études s'attachent à objectiver la réactivité émotionnelle neurovégétative en cas de privation de sommeil. La première est réalisée par mesure de la dilatation pupillaire lors de visionnage d'images de valence positive, neutre ou négative. En situation de privation de sommeil, il est retrouvé une dilatation augmentée pour les images négatives en comparaison aux images neutres ou positives. De plus, cette réaction neurovégétative survient plus précocement pour les images négatives. Ces données soulignent le fait que les perturbations du sommeil altèrent non seulement la réactivité émotionnelle mais aussi la rapidité de réaction (242).

La seconde étude s'appuie sur les mesures de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et de leur variabilité comme reflet du système nerveux autonome en condition de privation de sommeil. Il est retrouvé une augmentation de l'activité du système sympathique associée à une diminution de l'activité du système parasympathique (243).

Les substrats neuronaux sont explorés par induction d'une dette de sommeil sur 5

jours. Une induction émotionnelle est faite par vision d'un set d'images de valence positive, neutre ou négative sous contrôle d'IRMf. Deux groupes diffèrent par l'induction ou non de dette de sommeil. Au total, la restriction de sommeil entraîne une augmentation de l'activité amygdalienne en réponse à l'expression faciale de la peur, alors que l'expression faciale de joie n'entraîne aucune modification significative. En situation de restriction de sommeil, il est retrouvé une diminution de la connectivité fonctionnelle entre l'amygdale et le cortex cingulaire antérieur ventral. Cette altération de la connectivité est proportionnelle au degré de dette de sommeil (244). Néanmoins, cette étude ne permet pas de discriminer l'impact des différents stades du sommeil. Comme nous l'avons vu, il semblerait que le sommeil paradoxal joue un rôle majeur dans les processus en jeu durant le sommeil. Ainsi une nouvelle étude d'induction émotionnelle est réalisée sous contrôle IRM, mais les deux groupes se distinguent l'un de l'autre non pas par la privation ou non de sommeil mais de la privation de stade spécifique de sommeil. Ainsi un premier groupe est réveillé lors de l'apparition de sommeil paradoxal. Le deuxième est réveillé lors du stade lent. Cette étude permet de diminuer les biais dus à la privation de sommeil entre les groupes (les deux groupes n'ayant pas de différence significative quant à la durée de sommeil) et d'analyser le rôle de ces stades. La tâche émotionnelle est répétée une deuxième fois à distance. Du point de vue comportemental, la réactivité émotionnelle est plus importante qu'à l'évaluation initiale après privation de sommeil paradoxal. En termes de signal IRM, l'activité globale est diminuée en cas de privation de sommeil lent lors de la deuxième évaluation émotionnelle, en particulier dans les régions participant aux processus émotionnels (aires occipitales et temporales mais aussi cortex préfrontal ventrolatéral). A la deuxième évaluation, l'activité est similaire ou augmentée en cas de privation de sommeil paradoxal. Ces résultats montrent le rôle du sommeil paradoxal sur les processus émotionnels tant d'un point de neuronal que comportemental (245).

Ainsi des résultats concordants précisent que l'altération du sommeil impact la réactivité émotionnelle chez les sujets sains. Ces observations ont pu être faites tant de manière subjective qu'objective et s'appuient sur un système substrat neuronal. Ce constat amène alors à s'intéresser à l'impact que peuvent avoir ces perturbations chez

des patients souffrant de troubles bipolaires de l'humeur, sujets particulièrement vulnérables tant sur le plan du sommeil que des émotions.

b. Au sein de la population de patients souffrant de troubles bipolaires.

Le premier constat de cette revue de la littérature est que les données font cruellement défaut. Devant l'évidence clinique d'un potentiel lien direct entre le sommeil et les émotions, quelques études ont tenté d'explorer cette interaction chez les patients souffrant de troubles bipolaires de l'humeur.

Le manque de recherche concernant le sommeil a motivé la réalisation, dans les années 90, d'une méta-analyse incluant 177 études soit 7151 patients. Une diminution significative de l'efficiencia et de la durée totale de sommeil est retrouvée dans la plupart des pathologies psychiatriques. Au sein des troubles de l'humeur, il est constaté une perturbation du sommeil paradoxal à type de diminution de la latence de survenue, et sa densité augmentée. De ce constat, bien qu'aucune perturbation ne soit spécifique d'une pathologie précise, il semble que le sommeil soit en lien avec les émotions (246).

Afin d'étudier l'impact des émotions sur le sommeil (latence à l'endormissement et sommeil paradoxal) des chercheurs effectuent l'analyse suivante : deux groupes sont formés, l'un incluant des patients souffrant de troubles bipolaires (type 1 et type 2), l'autre des sujets sains. Une évaluation par agenda du sommeil et polysomnographie est réalisée durant quatre nuits consécutives. Les deux premières servent de nuits témoins. Pour les deux nuits suivantes, une induction émotionnelle joyeuse puis triste est réalisée (à l'aide de musiques, mots, pensées) et les mêmes paramètres enregistrés. Au total, l'induction de joie est associée à une augmentation significative de la latence à l'endormissement dans le groupe patient. A l'inverse dans le groupe contrôle, une diminution du temps d'endormissement est retrouvée en comparaison aux nuits

témoins. Lors de l'induction de tristesse, les participants des deux groupes ont une latence à l'endormissement plus courte et une augmentation de la densité de sommeil paradoxal en comparaison aux nuits témoins. Les patients souffrant de troubles bipolaires ont une densité significativement plus importante de sommeil paradoxal que le second groupe. Ces résultats renforcent l'hypothèse que les émotions de stimuli positifs ou négatifs contribuent aux caractéristiques du sommeil (247).

L'une des données de neuroimagerie fréquemment retrouvée dans la régulation émotionnelle est l'implication du cortex préfrontal médian et la régulation effectuée sur l'amygdale. Afin d'objectiver l'impact qu'a le sommeil sur la régulation émotionnelle, des chercheurs ont porté leur attention sur ce réseau neuronal fonctionnel. Deux groupes de patients sont évalués. Le premier est privé de sommeil durant une nuit complète et le deuxième bénéficie d'une nuit habituelle. L'amygdale, sa taille et son activité, sont mesurées ainsi que les connexions établies avec le cortex préfrontal médian, siège d'une « top-down » régulation. A J2 des images d'induction émotionnelle progressivement croissante sont présentées à tous les sujets, concomitant à la réalisation d'une IRMf. Une augmentation de l'activité amygdalienne est retrouvée dans les deux groupes, mais elle est 60% plus réactive en situation de privation de sommeil. Le volume fonctionnel actif de l'amygdale est également supérieur (le triple) en cas de privation de sommeil. L'analyse fonctionnelle du réseau neuronal retrouve une connexion moins importante entre l'amygdale et le cortex préfrontal médian, une aire connue pour avoir de fortes connexions inhibitrices sur le système limbique (248). Les données de l'étude suggèrent une réponse limbique amplifiée, particulièrement de l'amygdale, aux stimuli négatifs en condition de privation de sommeil. Cette augmentation d'amplitude de la réponse limbique serait associée à une diminution de la connectivité fonctionnelle avec le cortex préfrontal médian. Le sommeil apparaît comme protecteur de l'intégrité du circuit amygdale-cortex préfrontal médian. Cette intégrité sous-tendrait les réponses émotionnelles du lendemain. (249)

Ainsi, chez les patients souffrant de trouble bipolaire en situation de perturbation/privation de sommeil quel qu'en soit la raison, une réaction limbique

amplifiée est observée, démontrée à ce jour essentiellement pour les stimuli négatifs. En outre, l'altération de l'amplitude de l'activité amygdalienne est associée à une perte fonctionnelle des connectivités avec le cortex préfrontal médian. Cela engendre une rupture dans l'inhibition « de haut en bas », une perte fonctionnelle du circuit cortex-système limbique, qui gouverne les réponses comportementales adaptées.

c. Hypothèses physiopathologiques

Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont tenté d'expliquer ces atteintes.

Un premier modèle explique la diminution de la modulation corticale sur les structures sous-jacentes comme le résultat des dysrégulations affectives (250), un second modèle s'appuie sur l'interaction entre l'information émotionnelle ascendante et la régulation cognitive descendante contrôlant les structures sous-corticales impliquées dans les émotions (amygdale, ganglions de la base) (251-252). Un troisième modèle neuronal se propose d'expliquer les perturbations observées via deux systèmes : tout d'abord un système ventral incluant l'amygdale, l'insula, le striatum ventrolatéral, les régions ventrales du cortex cingulaire antérieur, les régions ventrales du cortex préfrontal et le cortex orbitofrontal responsable de l'intégration des informations émotionnellement marquantes. A ce système ventral s'oppose un système dorsal incluant l'hippocampe, les régions dorsales du cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal dorsolatéral impliqués dans les processus de traitement volontaire des émotions. Ce modèle suggère une hyper activation du système ventral associée à une hypo activation du système dorsal (40-41).

Ces modèles partagent la notion d'une altération des circuits neuronaux cortex-système limbique.

5. Synthèse de la revue de la littérature

La réactivité émotionnelle et les perturbations du sommeil sont deux entités au cœur des troubles bipolaires. Qu'il s'agisse de périodes thymique ou intercritique, elles sont impactées et marquent l'évolution chronique de ce trouble. Leur intégration dans l'évaluation clinique pour une meilleure prise en charge thérapeutique globale est nécessaire aux vues des travaux réalisés à ce jour.

Les évaluations objectives et subjectives mettent en évidence une interaction de ces deux dimensions. Les études de neuroimagerie et neuroanatomie appuient ce constat bien que les mécanismes sous-jacent soient inconnus à ce jour. Ces observations nous ont amené à explorer le lien entre la réactivité émotionnelle et les perturbations du sommeil chez les patients souffrant de troubles bipolaires en période intercritique.

6. Etude clinique

a. Problématique et objectif de l'étude

Comme nous l'avons vu précédemment, les troubles bipolaires sont la 6^{ème} cause de handicap dans le monde (1).

Néanmoins les mécanismes physiopathologiques sous-jacents aux troubles de l'humeur sont méconnus et alimentent les recherches actuelles. Il en résulte un défaut de prise en charge et un donc coût important faisant de cette pathologie à un problème de santé publique. Pour exemple, le coût annuel des hospitalisations pour épisode maniaque à l'hôpital St Anne de Paris est estimé à 1,3 milliard d'euros environ (253). Les troubles affectifs bipolaires sont aujourd'hui considérés comme une pathologie multi systémique pouvant impacter différents champs cliniques. Les périodes

intercritiques ne sont pas indemnes symptomatologiquement. L'impulsivité (2), le fonctionnement cognitif (3) et le fonctionnement global (5) sont perturbés. Deux grandes entités ont un rôle majeur dans l'évolution des troubles affectifs bipolaires : La réactivité émotionnelle et les perturbations du sommeil. Comme mis en évidence récemment, les troubles affectifs bipolaires peuvent être mieux caractérisés par l'intensité des émotions perçues que par leur tonalité (triste, euphorique etc.) (51). La dysrégulation émotionnelle sous tend une instabilité affective qui est à l'origine de conséquences négatives sur le fonctionnement habituel de l'individu (5). Pour Phillips et ses collaborateurs, il s'agit d'un « symptôme clef » des troubles affectifs (72).

D'autre part, la qualité du sommeil est un critère diagnostique mais également pronostique de l'évolution des troubles. Concernant les épisodes maniaques et hypomaniaques, il a été démontré que la diminution du sommeil est un marqueur d'épisode thymique (135-142), que la réduction de la quantité de sommeil peut déclencher un épisode maniaque ou hypomaniaque (152-153-155), que la qualité du sommeil est un prédicteur de rechute thymique (160-161) et qu'il s'agit d'une cible thérapeutique principale (163-164). Concernant les épisodes dépressifs, l'altération du sommeil fait partie des critères diagnostiques (16) et fait partie des symptômes les plus souvent retrouvés, jusqu'à 100% pour l'insomnie (161). Fort de ce constat et de l'évolution chronique des troubles, les périodes intercritiques ont fait l'objet de recherche plus récemment. Il est retrouvé que la persistance de symptômes résiduels est très fréquente et qu'euthymique n'est pas synonyme d'asymptomatique. Des troubles du sommeil sont retrouvés jusqu'à 70% des échantillons évalués et le profil de sommeil est comparable aux sujets souffrant d'insomnie (166).

Enfin, un lien entre la réactivité émotionnelle et les troubles du sommeil a été mis en évidence de manière significative dans la population générale (237 ; 238-240).

Du fait de l'importance de ces deux dimensions, l'objectif de notre étude est d'étudier le lien entre la réactivité émotionnelle et la qualité du sommeil chez les patients souffrant de troubles affectifs bipolaires en période intercritique.

Dans un premier temps nous qualifierons les troubles bipolaires selon le fonctionnement émotionnel. Nous étudierons les caractéristiques du sommeil en

fonction de la perturbation ou non du fonctionnement émotionnel. Les données de la littérature laisse présager qu'une mauvaise régulation des émotions est en lien avec un sommeil altéré.

Si un dysfonctionnement émotionnel s'accompagne d'un sommeil de mauvaise qualité, nous affinerons la description clinique selon le type de dysrégulation afin d'explorer si un profil hyperréactif ou hyporéactif sur le plan émotionnel est associé à un profil particulier de sommeil. Une hyperréactivité émotionnelle laisse-t-elle présager une excitation globale des émotions et du sommeil et une hyporéactivité émotionnelle d'une inhibition globale de ces dimensions ?

b. Méthode

i. Recrutement de l'échantillon

Le recrutement de la population de cette étude est réalisé au sein des patients consultant au Centre Expert Bipolaire de Bordeaux et bénéficiant d'un bilan complet en hospitalisation de jour, de la période de Mars 2009 à Juin 2014. L'évaluation diagnostique est faite par un médecin psychiatre via la SCID-I version 1.0 (254). Seuls les patients ayant un diagnostic de trouble bipolaire de l'humeur de type 1, 2 ou non spécifié, en période intercritique, (absence d'épisode dépressif, hypomaniaque ou maniaque actuel) sont inclus.

La sévérité des symptômes thymiques est objectivée par la MADRS (Montgomery et Asberg, 1979) et la YMRS (Young, 1978). Nous retiendrons les critères de Tohen (Berk, 2008) ($MADRS \leq 7$ et $YMRS \leq 8$) afin d'exclure les patients présentant des symptômes thymiques sévères. La population d'étude est majeure, une lettre d'information concernant l'évaluation est remise aux patients.

ii. Evaluation clinique

1) De la réactivité émotionnelle

La réactivité émotionnelle est évaluée par l'échelle MATHyS (19).

La MATHyS est une échelle visuelle analogique ayant pour objectif de qualifier la réactivité émotionnelle des différents types d'épisodes thymiques par rapport au fonctionnement de base du sujet et selon un continuum allant de l'inhibition à l'excitation. Elle est composée de 20 items se rapportant à différentes dimensions impactées dans les troubles bipolaires dont la réactivité émotionnelle, mais aussi les cognitions, la perception sensorielle, la motivation et la motricité. Chaque item est coté de 0 à 10 aboutissant ainsi à un score total variant de 0 à 200.

Concernant la réactivité émotionnelle, elle est qualifiée de dysfonctionnelle si le sous-score (allant de 0 à 40) est strictement inférieur à 16 ou supérieur à 24. Pour un score compris entre 16 et 24 inclus, le sujet est considéré comme normo réactif au point de vue émotionnel (255).

Le dysfonctionnement émotionnel peut être mieux qualifié entre hyporéactivité émotionnelle (strictement inférieur à 16) et hyperréactivité émotionnelle (strictement supérieur à 24).

L'échelle MATHyS a démontré une bonne validité externe ainsi qu'une bonne cohérence interne (coefficient alpha de Cronbach = 0.95) (19).

Deux autres échelles permettent d'analyser le profil émotionnel.

L'ALS (« Affective Lability Scale ») mesure la labilité des affects, la perception qu'ont les sujets de leur proportion à alterner entre des affects infra cliniques et des émotions tels que la colère, la joie, l'anxiété etc. Il s'agit d'un auto-questionnaire de 54 items. Chaque item est rangé sur une échelle de 0 à 3 allant de "absolument pas caractéristique de moi" (=0) à "très caractéristique de moi" (=3). Le score total permet d'identifier les sujets dont l'humeur de base est très fluctuante (21).

L'AIM (« Affective Intensity Measure ») est un auto-questionnaire en 40 items développé par Larsen (1984) et revu et corrigé par Bryant et al. (1996). Il permet d'évaluer l'intensité avec laquelle une émotion est ressentie et l'intensité avec laquelle le sujet va réagir à cette émotion. Les questions sont de type " Les films tristes me touchent profondément. ». Chaque item sera coté sur une échelle de 1 à 6 allant de "jamais" à "toujours".

2) De la qualité du sommeil

Le recueil de la qualité du sommeil de chaque patient est recueilli de manière subjective via trois auto-questionnaires :

Le PSQI (Pittsburg Sleep Quality Index) (125) qui correspond à un index de qualité global du sommeil se référant à la majorité des jours et nuits du mois passé.

Ce questionnaire explore différents paramètres du sommeil pouvant être perturbés de manière non spécifique : la latence à l'endormissement, la qualité subjective, l'efficacité, la durée totale de sommeil, le recours à un traitement médicamenteux, les perturbations durant le sommeil et le dysfonctionnement induit.

Les sept dimensions sont regroupées afin d'obtenir un score global allant de 0 à 21, les scores les plus importants indiquant un très mauvais sommeil. Un score total supérieur à 5 correspond à des perturbations du sommeil avec une sensibilité de 89,6% et une spécificité de 86,5% (125).

Le questionnaire Epworth (124) qui évalue la somnolence diurne dans différents contextes de vie au quotidien. Il est composé de huit items qui représentent huit situations différentes (exemple : assis en train de lire, dans une voiture immobilisée depuis quelques minutes, assis inactif dans un lieu public). Chaque item est coté selon le risque d'endormissement variant d'un risque nul, à de forte chance. Selon l'Institut du sommeil et de la vigilance, un score supérieur à 10 indique une tendance excessive à

la somnolence diurne. Plus le score est élevé plus les sujets un risque de somnolence diurne.

L'inventaire du type circadien est un auto-questionnaire composé de onze items. Chaque item se présente sous forme d'une question portant sur les habitudes et préférences au quotidien du sommeil et des activités interférant avec le sommeil (ex : Si vous allez au lit très tard, avez-vous besoin de dormir plus tard le lendemain matin ? Si vous avez beaucoup à faire, pouvez-vous travailler tard le soir pour terminer sans être trop fatigué ?). Le sujet doit répondre à chaque question par des réponses semi-ouvertes « presque jamais, rarement, parfois, en général, presque toujours ». Les items permettent de calculer deux scores reflétant une tendance du sujet. Le premier est le score languide/vigoureux (L/V). Les sujets languides, à l'inverse des vigoureux, ont des difficultés à lutter contre la somnolence et se sentent léthargiques après une nuit courte. Le second est le score flexible/rigide (F/R). Il représente la flexibilité ou la rigidité des horaires de sommeil et de la réalisation de tâches en fonction du jour ou de la nuit du sujet. La fiabilité des deux scores est considérée « acceptable » par les tests statistiques. Le coefficient alpha de Croenbach est respectivement de 0,72 (L/V) et de 0,79 (F/R) (126).

iii. Analyses statistiques

L'exploitation des données recueillies auprès des patients est effectuée via le logiciel SPSS 20. Les analyses statistiques descriptives sont la moyenne, les écarts type et le range pour les variables continues, et, des calculs de pourcentage ont été effectués pour les variables catégorielles.

La répartition selon le type de fonctionnement émotionnel est réalisée en utilisant les cut-off de la MATHyS. La comparaison des paramètres du sommeil est réalisée après avoir vérifié si les données suivent une loi normale. Dans un second temps, nous avons utilisé le test d'égalité des variances (test de Levene) puis le test de comparaison de moyenne (test t de Student).

Le dysfonctionnement émotionnel (hypo ou hyper) est discriminé selon les cut-off de la MATHyS. L'analyse des résultats est alors descriptive, le faible nombre de sujets composant chacun des groupes ne nous permettant pas de réaliser de test statistique inférentiel.

c. RESULTATS

i. Description de l'échantillon

1) Population de l'étude

La population de cette étude est composée de 51 patients dont l'âge moyen est de 39,6 ans ($\pm 13,6$) [18-66]. Le sex-ratio est approximativement de deux femmes pour un homme, respectivement N=33 et N=18. Plus de la moitié (51% (N=26)) des patients sont « engagés » (marié, PACSE ou concubinage) dans une relation et 31,4% (N=16) sont célibataires. Dans l'échantillon, 19,7% n'atteignent pas le niveau baccalauréat ou équivalent, 21,6% ont un niveau BAC+3 et 11,8% BAC+5.

2) Caractéristiques cliniques de l'échantillon

a) Sur le plan thymique

Au sein de l'échantillon inclus dans cette étude, les taux de troubles bipolaires type 1, 2 et non spécifique sont respectivement de 76,5% (N=39), 21,6% (N=11) et 2% (N=1)

Le score moyen à la *MADRS* (intensité symptomatologie dépressive) est de 2,6 ($\pm$ 2,3) [0-7] et de 1,02 ($\pm$ 1,45) [0-6] à la *YMRS* (intensité de la symptomatologie maniaque).

Le premier épisode thymique est survenu avant l'âge de 22 ans pour plus de la moitié des patients. Deux tiers des patients identifient le premier épisode avant 25 ans.

La moitié de l'échantillon a souffert de plus de trois épisodes dépressifs lors de l'évaluation dont 7,8% dix épisodes ou plus.

b) Sur le plan addictologique

Dans l'échantillon de l'étude, 15,7% (N=8) des patients ont un trouble lié à l'usage d'alcool comorbide actuel. Tous ces patients, qu'ils aient des prises d'autres substances associées (37,5% (N=3) ; cannabis, cocaïne, ou opiacés) ou non (62,5% (N=5)), rapportent des troubles dû aux consommations.

Concernant les consommations de tabac, 43,1% (N=22) sont consommateurs actuels de tabac et 7,8% (N=4) ont été fumeurs par le passé. Plus d'un tiers des patients (31,5% N=16) qui ont consommé du tabac ont débuté avant l'âge de 18 ans.

Par ailleurs, un trouble lié à l'usage de cannabis actuel est retrouvé à hauteur de 11,7% (N=6). Parmi ces patients, plus de 50% ont une consommations de toxiques associée (alcool, cocaïne ou hallucinogène/PCP). Cinq des six patients rapportent avoir eu des troubles psychiatriques dû aux consommations.

Des troubles des conduites alimentaires à type d'hyperphagie-boulimie sont retrouvés chez 9,8% des patients. Aucune anorexie restrictive n'est retrouvée dans l'échantillon étudié.

c) Sur le plan anxieux

Une comorbidité anxieuse est retrouvée à hauteur de 23,5% (N=13).

Le trouble anxieux le plus fréquemment retrouvé est la phobie sociale à hauteur de 8% (N=4), dont la moitié avec une agoraphobie associée.

Parmi les treize patients, cinq (soit 38%) ont plusieurs troubles du spectre anxieux associés : Agoraphobie sans trouble panique et phobie sociale 4% (N=2), Agoraphobie et anxiété généralisée 2% (N=1), Phobie spécifique avec trouble obsessionnel compulsif, syndrome de stress post-traumatique et anxiété généralisée 2% (N=1), trouble panique avec trouble obsessionnel compulsif, syndrome de stress post-traumatique et anxiété généralisée 2% (N=1).

Des troubles anxieux non spécifiés isolés sont retrouvés à hauteur de 4% (N=2), un patient rapporte une anxiété généralisée isolée, et un patient rapporte un trouble panique.

Un syndrome de stress post-traumatique est retrouvé chez 4% (N=2) des patients.

d) Sur le plan somatique

Un patient a bénéficié d'une exploration du sommeil aboutissant au diagnostic de syndrome d'apnée obstructif du sommeil. Le diagnostic est confirmé au cours d'un enregistrement polysomnographique du sommeil. Pour rappel, le syndrome d'apnée hypopnée du sommeil se définit par un index d'apnée supérieur à 5 (nombre d'apnées par heure de sommeil) ou un index d'apnée-hypopnée supérieur à 10 (nombre total d'apnées ou d'hypopnées par heure de sommeil) associé au critère clinique A (sommolence diurne excessive non expliquée par d'autres facteurs) ou B (association d'au moins deux symptômes parmi ronflements sévères et quotidiens, sensation d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil, sommeil non réparateur, fatigue diurne, difficulté de concentration, plus d'une nycturie par nuit) (256).

3) Profil émotionnel de l'échantillon

L'évaluation multidimensionnelle des troubles bipolaires de l'humeur via la *MAThyS* retrouve un score moyen de 97 (± 14) [38-134]. Le score de réactivité émotionnelle moyen de la population de l'étude à la *MAThyS* est de 18,6 ($\pm 4,6$) [5-28].

Les patients considérés comme normo réactifs sur le plan émotionnel représentent 66,7% (N=34), soit un score à cette même échelle compris entre 16 et 24 inclus.

Les scores strictement inférieurs à 16 et strictement supérieurs à 24 correspondent à un dysfonctionnement émotionnel et 33,3% de la population compose ce groupe (N=17).

La plupart des émotions éprouvées sont de valence positive. Ainsi dans l'échantillon évalué, la joie est occasionnelle (45%), souvent (35,3%) très souvent (7%) ; l'exaltation occasionnelle pour 37%. Les émotions négatives sont moins retrouvées. La colère n'est jamais (43%) ou occasionnellement (47%) éprouvée ; l'anxiété n'est jamais (25,5%) ou occasionnellement (51%) éprouvée ; L'irritabilité n'est jamais (25,5%) ou occasionnellement (51%) éprouvée, souvent retrouvée pour 17,6% ; La tristesse est occasionnellement (58,8%) ou jamais (31,4%) retrouvée. La panique n'est jamais expérimentée pour 66,7% et seulement occasionnelle pour 25,5%.

En affinant le profil émotionnel des patients ayant un dysfonctionnement émotionnel, deux groupes distincts apparaissent : un premier groupe ayant un score à la MATHyS strictement inférieur à 16 considéré comme hyporéactif sur le plan émotionnel : 23,5% (N=12), et un second groupe ayant un score strictement supérieur à 24 considéré comme hyperréactif sur le plan émotionnel : 9,8% (N=5).

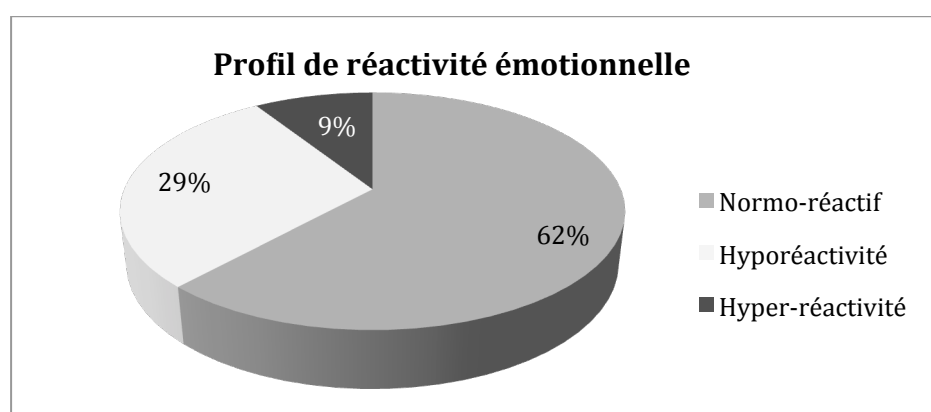


Schéma 1 : Profils de réactivité émotionnelle des patients souffrant de troubles affectifs bipolaires en phase intercritiques évalués par la MATHyS.

Le score moyen d'intensité affective en tant que trait, mesuré à l'aide de l'AIM, est de 3,64 ($\pm 0,77$) [2,03-5,13]. La labilité affective évaluée via l'affective lability scale, l'ALS, retrouve un score moyen de 0,96 ($\pm 0,77$) [0-2,9].

4) Caractéristiques du sommeil

a) Index de qualité du sommeil sur les 30 derniers jours

Les patients ont en moyenne des troubles du sommeil au regard du cut-off qui est de 5 (PSQI score total 5,7 ($\pm 3,3$) [1-15]).

En analysant les différents paramètres recueillis du sommeil à l'aide du PSQI, nous observons que, pour la qualité subjective de sommeil, 28,3% (n=15) des patients rapportent avoir une très bonne qualité de sommeil, 54,7% (n=28) une assez bonne qualité, 11,3% (n=4) une assez mauvaise qualité et 5,7% (n=3) une très mauvaise qualité de sommeil.

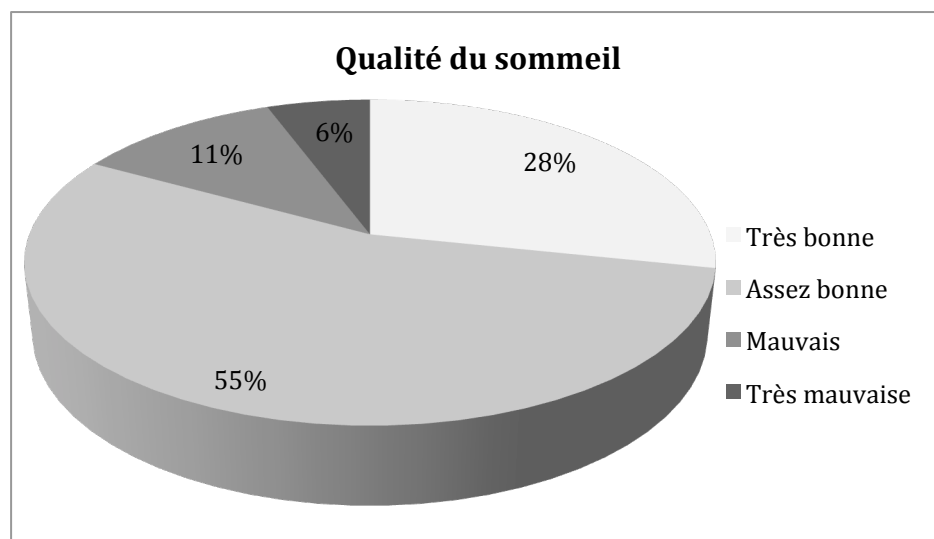


Schéma 2 : Qualité du sommeil de patients souffrant de troubles affectifs bipolaires en période intercritique.

Concernant la médication du sommeil, 60,4% n'ont jamais eu recours à un traitement médicamenteux pour mieux dormir alors que 22,6% y ont recours au moins 3 fois par semaine (soit plus d'un patient sur cinq consomme un traitement pour mieux dormir!).

La durée totale de sommeil est au moins égale à 7h pour 84,9% des patients. Les données quantitatives retrouvent une durée de sommeil supérieure ou égale à 10h chez 10% des patients (N=5).

Les données relatives à l'efficiencia au PSQI rapportent que 69,2% des patients ont un temps de sommeil supérieur à 85% du temps passé au lit et 5,8% ont un temps de sommeil inférieur à 65% du temps passé au lit.

La durée d'endormissement classiquement adoptée (257) est de 30 min. Au sein de notre échantillon, 24,5% des patients mettent moins de 15 minutes à s'endormir, 11,3% des patients nécessitent plus de 30 minutes à s'endormir la majorité du temps.

A l'analyse des répercussions, nous observons que 58,5% des patients rapportent des conséquences associées aux dysfonctionnements du sommeil (difficulté à rester éveillé en conduisant, durant des activités avec d'autres personnes)

b) Somnolence diurne : Epworth

Au regard du cut-off qui est à 10, les patients ne rapportent pas de somnolence diurne excessive mais le score total moyen reste néanmoins assez élevé : 7,8 ($\pm 3,7$) [0-18]. 30,2% ont un score total à l'epworth supérieur ou égal au cut-off ce qui traduit une somnolence diurne excessive (N=16).

L'analyse des items de cette échelle nous permet d'évaluer le risque de somnolence dans des situations spécifiques. Trois situations sont particulièrement « à risque » d'endormissement. Ainsi, 43% (N=22) ont une chance moyenne à forte de s'endormir assis en train de lire, 49% (N=25) ont une chance moyenne à forte de s'endormir en

regardant la télé et 76,5% (N=39) ont une chance moyenne à forte de s'endormir l'après-midi quand les circonstances le permettent.

Ces endormissements peuvent survenir à n'importe quelle heure du jour pour 25,5% des patients, seulement après les repas pour 37,3%. Seuls 13,7% surviennent la nuit.

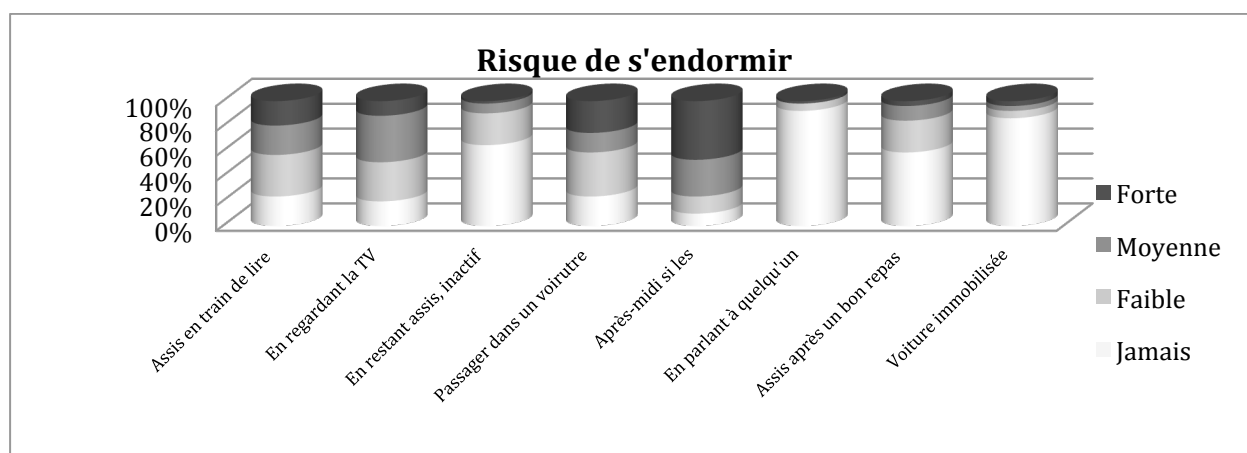


Schéma 3 : Risque de somnolence diurne évalué par échelle Epworth tous profils émotionnels confondus.

ii. Lien entre le fonctionnement émotionnel et le sommeil

1) Description des caractéristiques du sommeil en fonction de l'existence d'un dysfonctionnement émotionnel.

Les paramètres du sommeil analysés au sein de notre échantillon sont perturbés mais néanmoins très hétérogènes à l'instar des troubles affectifs bipolaires. Comme nous l'avons vu précédemment, les troubles bipolaires peuvent être mieux qualifiés par le profil de fonctionnement émotionnel. Cette distinction nous permet d'évaluer s'il existe un profil différent de sommeil selon le type de réactivité émotionnelle.

Deux groupes ont pu être constitués à partir des scores seuils de la dimension réactivité émotionnelle de la MATHYS. Le premier groupe ne présente pas de dysfonctionnement auto-rapporté au niveau de la réactivité émotionnelle (score entre

16 et 24 inclus). Le second groupe rapporte des dysfonctionnements de réactivité émotionnelle : soit dans le sens d'une hyporéactivité émotionnelle soit dans le sens d'une hyperréactivité émotionnelle (score inférieur à 16 ou supérieur à 24). Le groupe dit normo-réactif est composé de 34 sujets (66.7%) alors que le groupe ayant un dysfonctionnement émotionnel est composé de 17 sujets (33.3%).

La qualité globale du sommeil (score total au PSQI) diffère entre les deux groupes. Les patients ayant un dysfonctionnement émotionnel rapporte un sommeil de moins bonne qualité $F=2,9$ ($\pm 0,98$), $ddl=25$; $p=0,007$, IC 95% [-4,8 ; -0,8]. Le score moyen des sujets normoréactifs est de 4,79 ($\pm 2,8$). Le score moyen des sujets ayant un dysfonctionnement émotionnel est de 7,63 ($\pm 3,38$), pour un cut-off à 5.

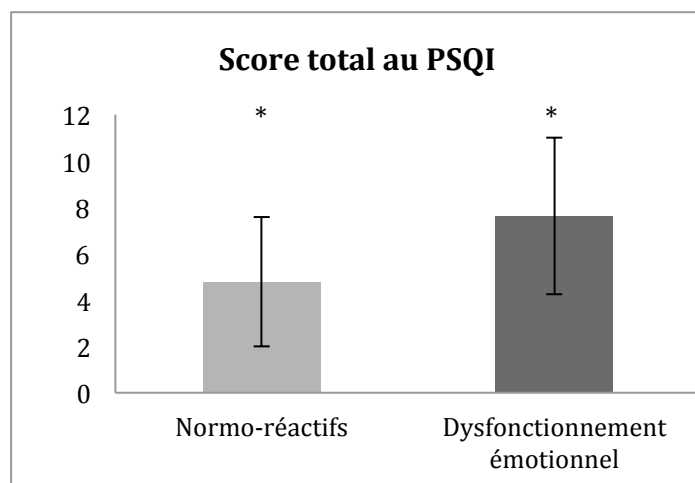


Schéma 4 : Scores PSQI en fonction du profil émotionnel ($p=0,007$)*

L'efficacité du sommeil est supérieure chez les patients normoréactifs ($F=2,4$ ($\pm 0,24$), $ddl=49$, $p=0,018$, IC 95% [-1,06 ; -0,1]). Les patients ayant un dysfonctionnement émotionnel ont d'avantage recours à une médication du sommeil ($F=2,36$ ($\pm 0,38$), $ddl=48$, $p=0,025$, IC 95% [-1,67 ; -0,12]). Enfin une différence significative est retrouvée quant à la latence à l'endormissement avec une différence de moyenne de $F=2,2$ ($\pm 0,3$), $ddl=48$, $p=0,034$, IC 95% [-1,2 ; -0,5]. Cette donnée va dans le sens des différences objectivées par le deuxième item du PSQI soulignant un temps avant l'endormissement plus long, $F=2,2$ ($\pm 11,2$), $ddl=48$, $p=0,29$, IC95% [-47,5 ; -2,6].

Nous ne retrouvons pas de différence significative entre les groupes, concernant la durée totale de sommeil ($p=0,36$), la qualité subjective de sommeil ($p=0,58$), les troubles durant le sommeil ($p=0,62$) et les dysfonctionnements diurnes ($p=0,13$). Concernant l'échelle Epworth, nous retrouvons un score total moyen de 8,2 ($\pm 3,7$) et de 7,2 ($\pm 3,8$) pour, respectivement, le groupe normo réactif et dysfonctionnement émotionnel. Il n'y a pas de différence significative concernant la somnolence diurne, $F(0,138)=0,712$; $p=0,4$; IC 95% [-1,3 ; -3,2].

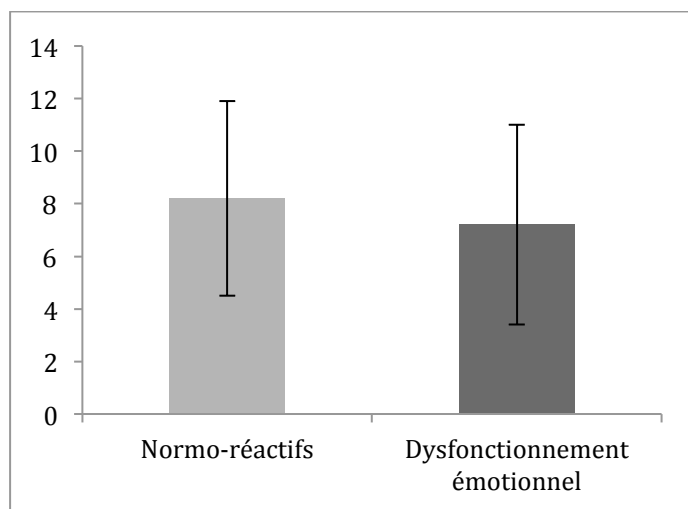


Schéma 5: Scores globaux à l'auto-questionnaire Epworth en fonction du profil émotionnel

L'inventaire du type circadien ne permet pas de mettre en évidence de différence significative en fonction du type de réactivité émotionnelle.

2) Description des caractéristiques du sommeil chez les patients avec hyper ou hyporéactivité émotionnelle.

Nous avons pu observer des différences quant à la qualité du sommeil selon la présence ou non d'un dysfonctionnement émotionnel des patients souffrant de troubles bipolaires en période intercritique. Nous supposons que selon le profil de dysrégulation (hyper ou hyporéactif) les caractéristiques du sommeil ne seront pas identiques. Les sujets hyperréactifs ayant des caractéristiques allant dans le sens d'une

excitation globale (diminution du temps de sommeil, majoration de la latence à l'endormissement, moins de somnolence diurne etc.) et les sujets hyporéactifs dans le sens d'une inhibition globale (somnolence diurne, augmentation de la durée totale de sommeil, profil languide etc.)

Au sein du groupe ayant des dysfonctionnements émotionnels, deux sous-groupes ont été constitués à partir des scores seuils de la dimension réactivité émotionnelle de la MATHYS. Le premier sous-groupe, constitué de 12 patients (23.5% de l'échantillon total) rapporte une hyporéactivité émotionnelle (score inférieur à 16 à la dimension réactivité émotionnelle de la MATHYS). Le second sous-groupe, constitué de 5 patients (9.8% de l'échantillon total) rapporte une hyperréactivité émotionnelle (score supérieur à 24 à la dimension réactivité émotionnelle de la MATHYS).

Au vu du faible nombre de sujets par sous-groupe, aucune analyse statistique inférentielle n'a été faite pour cette partie qui s'appuie donc sur la description des profils de sommeil selon chacun des profils de dysrégulation émotionnelle.

Lorsque l'on affine le groupe « dysfonctionnement émotionnel » entre les hyporéactivités et les hyperréactivités émotionnelles, nous observons respectivement une moyenne de 8,55 ($\pm 3,6$) et 5,6 ($\pm 1,67$) au score total du PSQI. Le groupe n'ayant pas de dysfonctionnement émotionnel étant à 4,79 ($\pm 2,8$).

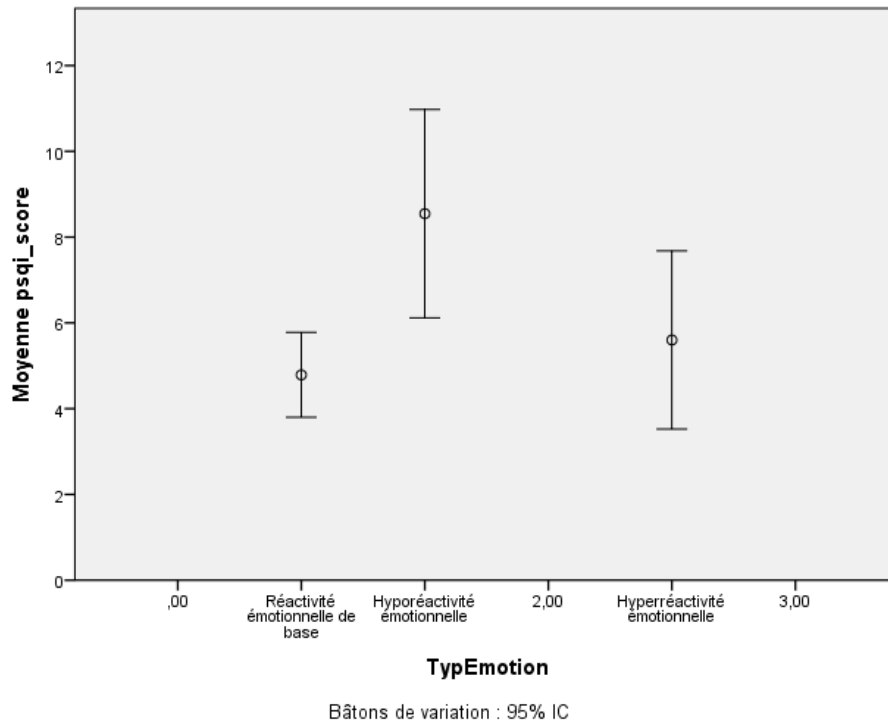


Schéma 6 : Boite à moustaches représentant les scores totaux à l'auto-questionnaire PSQI en fonction du profil émotionnel

Les résultats du questionnaire Epworth rapportent une moyenne de 7,3 ($\pm 3,95$), 7 ($\pm 4,3$) et 8,2 ($\pm 3,7$) pour les groupes hyporéactivité, normoréactivité et hyperréactivité fonctionnelle.

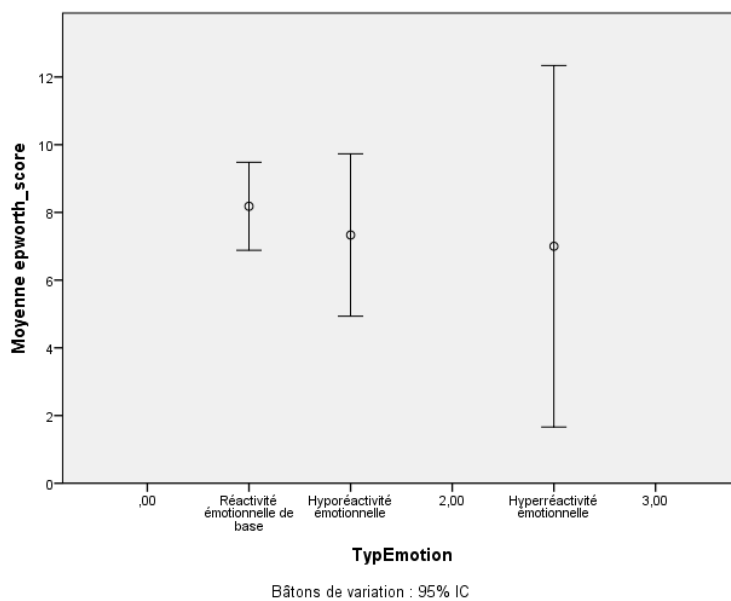


Schéma 7 : Boite à moustaches représentant les résultats à l'échelle Epworth en fonction du profil émotionnel

a) Description du groupe hyperréactivité émotionnelle

L'âge moyen est de 40 ans (± 17) [25 ; 65]. Le sex ratio est de trois hommes pour deux femmes. La majorité, 60% (N=3), sont engagés dans une relation sentimentale (marié/concubin/pacsé). Le niveau d'étude est hétérogène, allant du Brevet d'étude professionnel à BAC+4.

Parmi les patients ayant une hyperréactivité émotionnelle, 80% (N=4) souffrent d'un trouble bipolaire de type I. Fait remarquable, l'âge du premier épisode s'étale 16 à 28 ans, dont 60% (N=3) avant la majorité. Concernant le nombre d'épisode thymique, le groupe reste hétérogène. Deux des patients ont eu plus de cinq épisodes maniaques (7 et 17), et trois patients plus de cinq épisodes dépressifs. Seul le patient souffrant d'un trouble bipolaire de type II à souffert d'hypomanie. Sur le plan des comorbidités, seul un patient souffre de trouble anxieux à type de phobie sociale. Un seul patient à un trouble lié à l'usage d'alcool, et ce même patient à un tabagisme actif. Aucun trouble des conduites alimentaires n'est retrouvé.

INVENTAIRE DU TYPE CIRCADIEN: L'analyse du sommeil permet de mettre en évidence des difficultés au moment du réveil. Un réveil à une heure inhabituelle est considéré comme difficile parfois pour 40%, difficile en général pour 20% et presque toujours difficile pour 20%. Si l'horaire de coucher est « tard », 60% devront se lever plus tard en général. De plus, 40% doivent avoir recours à un tiers (personne ou objet) pour se réveiller le matin en général et 40% presque toujours.

Le score moyen flexible/rigide est de 14 (± 7) [5 ; 24]. Ces sujets semblent avoir un besoin de sommeil moins important et sont relativement flexibles concernant les horaires de sommeil.

Le score moyen languide/vigoureux est de 18,2 (± 4) [12 ; 22] ce qui montre une tendance à être davantage languide le matin, soit des difficultés à lutter contre la somnolence et se sentir léthargiques après une nuit courte.

PSQI : À l'échelle PSQI le cut-off déterminant des troubles du sommeil est de 5. Si l'on tient compte uniquement de la valeur numérique, 80% des patients présenteraient des troubles du sommeil. Or il est important de souligner que la moyenne est de 5,6 ($\pm 1,7$) [3 ; 7]. Ces patients n'ont donc pas de problème majeur de sommeil. L'item remarquable principal est la médication du sommeil avec une moyenne de 1,6 ($\pm 1,5$) [0 ; 3]. Autrement dit 60% (N=3) des patients ont un recours hebdomadaire à une médication du sommeil dont 40% (N=2) trois fois par semaine ou plus. Les autres items sont marqués par la grande hétérogénéité des résultats.

Epworth : Il n'y a pas de somnolence diurne excessive après évaluation via l'échelle epworth, avec une moyenne de 7 ($\pm 4,3$) [0 ; 11].

Des caractéristiques cliniques particulières sont retrouvées pour deux patients. Ces deux patients ont recours à une médication quotidienne du sommeil. Malgré cette médication, ils ne rapportent pas de sommeil excessif et peuvent se réveiller avant l'heure prévue. Les paramètres du sommeil sont de bonnes qualités (absence d'éveil nocturne, latence à l'endormissement, absence de somnolence diurne).

Ce constat va dans le sens d'une thérapeutique médicamenteuse efficace sur les paramètres du sommeil tout en tenant compte des désirs des patients souhaitant garder leur réactivité émotionnelle « haute ».

Au total, les patients ayant une hyperréactivité émotionnelle représentent une minorité de l'échantillon initial (moins de 10%). Le sommeil, dans sa globalité, est de bonne qualité et seule la médication positive le score au PSQI. Les horaires de sommeil sont plus flexibles et ils rapportent avoir moins besoin de sommeil que les autres.

b) Description du groupe hyporéactivité émotionnelle

L'âge moyen est de 46 ans (± 12) [31 ; 65]. Le sex ratio est majoritairement féminin, plus de 90% (N=11) de femmes composent ce groupe. La majorité, 83%, sont engagés

dans une relation sentimentale (marié/concubin/pacsé). Le niveau d'étude est hétérogène, allant du Brevet d'étude professionnel à BAC+5.

Parmi les patients ayant une hyporéactivité émotionnelle, 75% (N=9) souffrent d'un trouble bipolaire de type I, 16,7% (N=2) d'un trouble bipolaire type 2 et 8,3% (N=1) d'un trouble bipolaire non spécifié. L'âge du premier épisode s'étale de 15 à 29 ans, dont 25% (N=3) avant la majorité. Sur le plan des comorbidités, 41,7% (N=7) souffrent de troubles anxieux. Les fumeurs et anciens fumeurs sont une minorité, respectivement 16,7% et 8,3%. Des troubles des conduites alimentaires à type d'hyperphagie/boulimie sont retrouvés chez 25% (N=3) des patients.

INVENTAIRE DU TYPE CIRCADIEN :

Lorsque l'on évalue les profils de sommeil, il ressort que 75% des patients affirment avoir besoin d'avantage de sommeil que les autres (50% en général et 25% presque toujours). La dichotomie jour/nuit est spécialement marquée avec 75% des patients qui affirment ne pas pouvoir faire les choses la nuit aussi facilement que le jour. L'idée de faire quelque chose la nuit plutôt que la journée rendrait mécontent plus de 90% des patients et le travail tard la nuit est plus difficile que tôt le matin pour 42%. Si les horaires sont inhabituels de jour ou de nuit 83% seraient mécontents. Concernant le matin, 83% doivent avoir recours à un tiers (personne ou objet) pour se réveiller et 66,6% se lèvent plus tard s'ils se couchent tard. Ce constat est indépendant de leur situation professionnelle.

De manière générale, l'inventaire du rythme circadien retrouve une tendance à une flexibilité des horaires de sommeil. Paradoxalement, ces patients sont peu enclins à des obligations nocturnes comme nous l'avons vu précédemment (rapport flexible/rigide 10,4 ($\pm 4,6$) [5 ; 22]). Le rapport languide/vigoureux ((20,8 ($\pm 4,7$) [8 ; 26])) soulignent les difficultés matinales et une tendance à la léthargie après une courte nuit.

Nous pouvons signaler, sans comparaison statistique, que cette clinique est davantage homogène chez les patients bipolaires souffrant d'hyporéactivité émotionnelle que dans le cas d'hyperactivité émotionnelle.

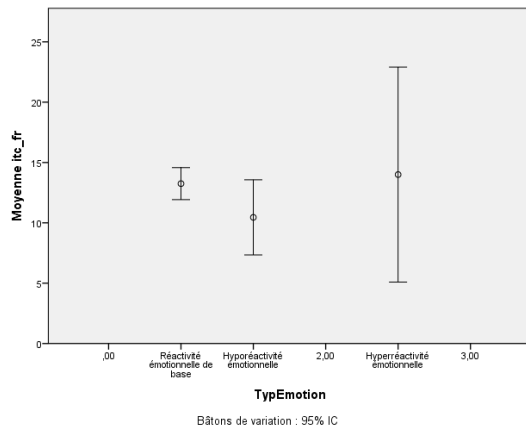


Schéma 8 : Rapport flexible/rigide en fonction du profil émotionnel

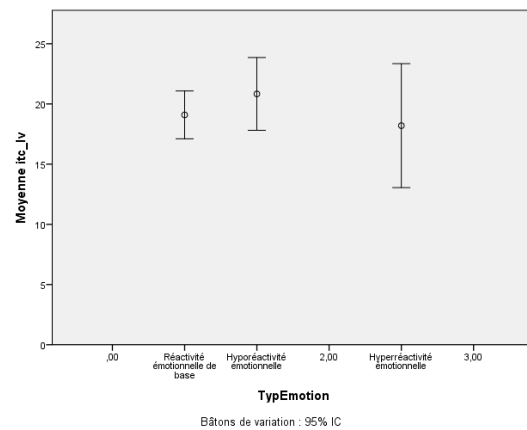


Schéma 9 : Rapport languide/vigoureux en fonction du profil émotionnel

PSQI : Une perturbation du sommeil est retrouvée de manière générale avec un score moyen au PSQI de 8,5 ($\pm 3,6$) [2 ; 15]. Des scores moyens élevés sont également retrouvés pour la latence (2 (± 1) [0 ; 3]) et la médication (1,5 ($\pm 1,3$) [0 ; 3]). Si ces paramètres semblent perturbés, les profils de sommeil selon le PSQI sont relativement hétérogènes. La durée de sommeil et la latence vont dans le sens de ce constat.

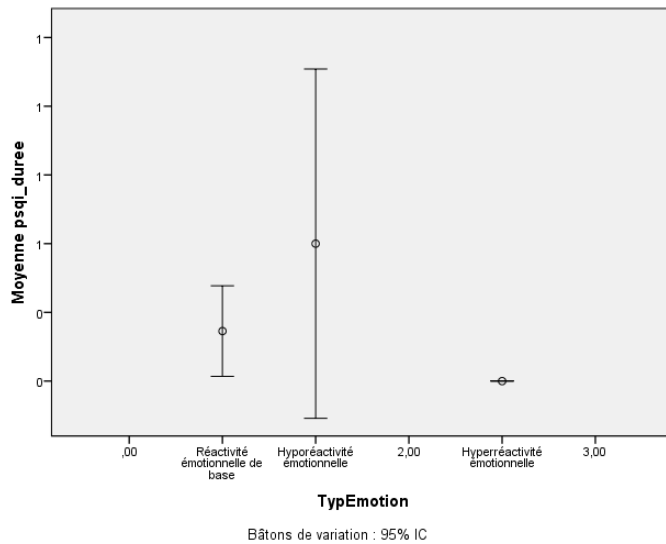


Schéma 10 : Scores de durée de sommeil en fonction du profil émotionnel via l'auto-questionnaire PSQI

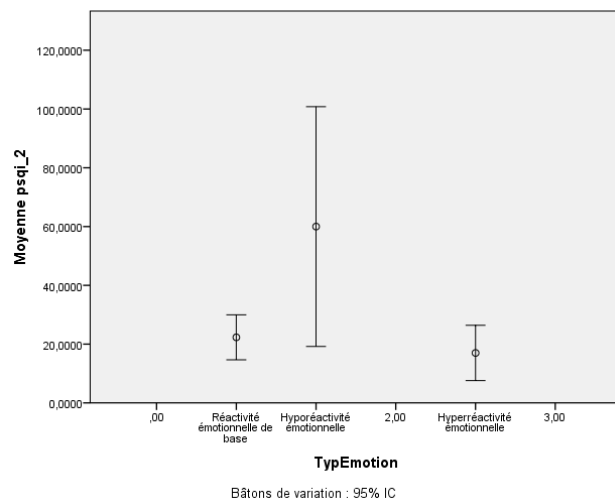


Schéma 11: Sous-scores de l'auto-questionnaire PSQI (item 2) de latence à l'endormissement en fonction du profil émotionnel

EPWORTH : Le score moyen 7,3 ($\pm 3,7$) [2 ; 13] ne traduit pas de somnolence diurne excessive.

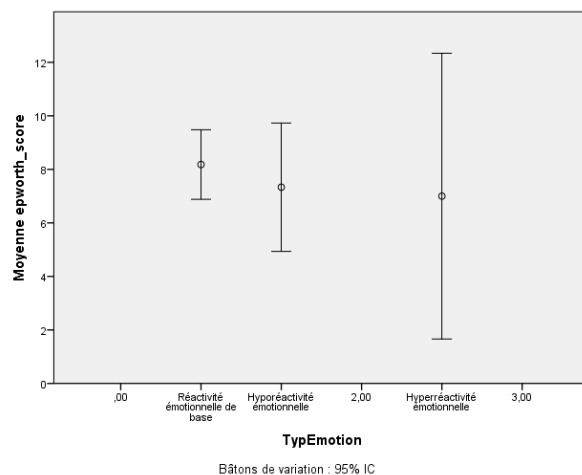


Schéma 12: Scores totaux de l'auto-questionnaire epworth en fonction du profil émotionnel

QIDS et Altman : Deux paramètres opposés sont également retrouvés hétérogènes : L'item 4 de la QIDS explorant le besoin excessif de sommeil et l'item 3 de Altman explorant la « diminution de besoin de sommeil par rapport à d'habitude ». Ces deux items mettent en avant un profil très variable.

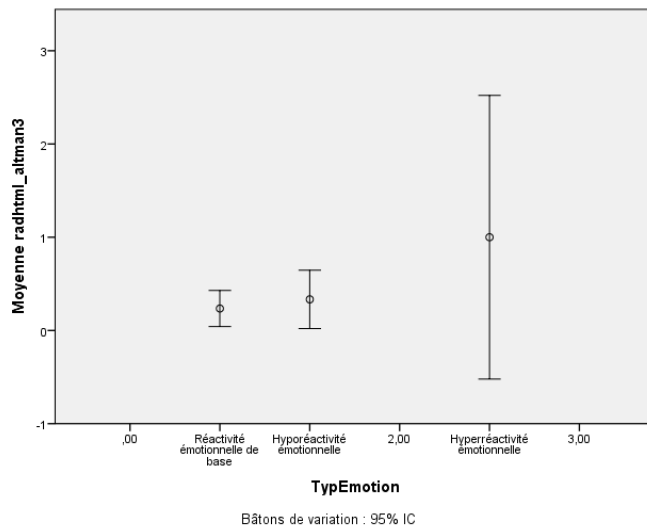


Schéma 13 : Sous scores de l'auto-questionnaire altman (item 3) se rapportant à la diminution du temps de sommeil.

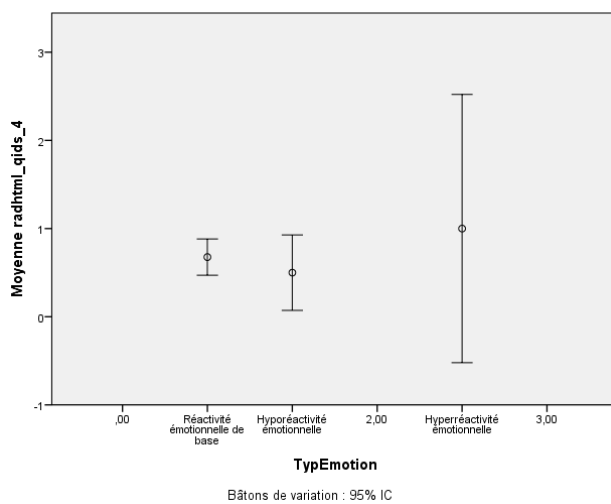


Schéma 14 : Sous-scores de l'auto-questionnaire QIDS (item 4) se rapportant au sommeil excessif.

Bien que, comme nous l'avons vu plus haut certains critères du sommeil semblent marqués par le profil émotionnel, nous ne retrouvons pas de profil de sommeil particulier.

Au total, l'hyporéactivité émotionnelle représente une majeure partie des patients ayant un dysfonctionnement émotionnel (70,5%). Les perturbations globales du

sommeil de l'échantillon initial semblent davantage composées de patients ayant une hyporéactivité émotionnelle. L'élément principal est l'importance donnée à la dichotomie jour/nuit. Ces patients expriment un besoin important de conservation du temps imparti au sommeil. Les évènements intercurrents nocturnes induisent une léthargie matinale. Ils expriment une nécessité plus importante de sommeil que « les autres ».

En ce qui concerne les paramètres spécifiques du sommeil, nous constatons une hétérogénéité importante. Néanmoins ces caractéristiques vont dans le sens d'une inhibition de la sphère du sommeil.

d. Discussion

L'objectif général de cette étude était d'étudier le lien entre le profil de réactivité émotionnelle et les perturbations du sommeil chez les patients souffrant de troubles bipolaires de l'humeur. Nous allons discuter les résultats obtenus dans cette étude en débutant par les caractéristiques cliniques de l'échantillon. Ensuite nous discuterons des résultats statistiques entre les sujets normoréactifs et ceux ayant une dysrégulation émotionnelle. Dans un troisième temps, nous discuterons des observations faites et des limites de cette étude. Les résultats ont montré que les patients souffrant de troubles affectifs bipolaires ont un profil de sommeil altéré. A diagnostic égal, leur profil est très différent, ce que nous avons pu mettre en évidence par la prise en compte de la dimension émotionnelle. Ainsi, les patients ayant un dysfonctionnement émotionnel ont de manière significative une qualité globale du sommeil moins bonne, un sommeil moins efficient, et une latence à l'endormissement majorée. Ils ont recours de manière significative à une médication hypnotique plus importante.

Si nous affinons leur fonctionnement émotionnel, deux profils distincts apparaissent : Une majorité ayant une hyporéactivité émotionnelle et ceux ayant une hyperréactivité émotionnelle. Il semble se dégager un profil particulier de sommeil sans que nous puissions effectuer d'analyse inférentielle.

Le recrutement de l'échantillon a été réalisé au sein du centre expert bipolaire de Bordeaux. Cela implique une prise en charge des troubles initialement auprès d'un médecin généraliste ou d'un psychiatre. Il ressort des différentes évaluations cliniques et thérapeutiques, au delà de l'orientation médicale, une démarche personnelle de la part des patients de compréhension, d'exploration et d'approfondissement des troubles dont ils souffrent. Pour une part de ces patients, certains ont requis une hospitalisation, sous contrainte ou non, mais une grande partie n'y a jamais eu recours (21,5% soit N=11). L'orientation initiale des patients présente donc initialement une grande hétérogénéité ce qui permet d'avoir un panel large au sein de l'échantillon. Nous avons choisi les critères de Tohen afin de limiter au maximum les symptômes résiduels qui induiraient des biais de mesure. Ce choix peut expliquer la forte prévalence du trouble bipolaire de type I. En effet, les troubles bipolaires de type 2 présentent un taux très important de symptômes résiduels (258) proche de 50% (259). Cela va dans le sens des observations de Lewis et Judd, qui, dans une étude prospective d'une période supérieure à 13 ans, ont démontré que les sujets souffrant de trouble bipolaire de type 2 présentent une persistance de symptômes plus de la moitié du temps (99). Bien que le recrutement des patients consultant au Centre Expert Bipolaire soit très large, les patients avec symptômes thymiques résiduels ont donc été exclus de nos analyses et la diversité initiale restreinte.

i. Profils cliniques des patients BP normothymiques

1) Profil clinique

Sur le plan des addictions, nous ne retrouvons que « très peu » de trouble lié à l'usage de substance au sein des patients ayant un dysfonctionnement émotionnel. Seul un patient dans chaque groupe (hyper et hyporéactivité émotionnelle) présente un trouble lié à l'usage de substance. Trois patients soit 25% ont des troubles du comportement alimentaire de type hyperphagie boulimie.

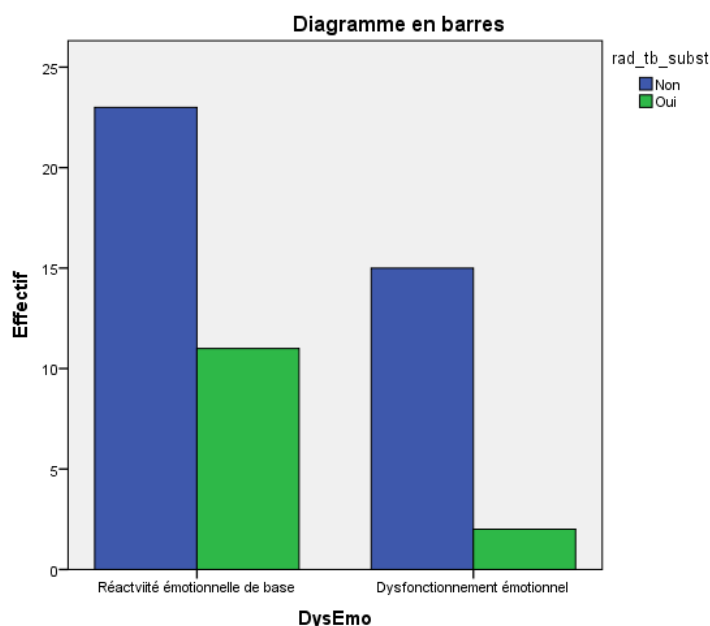


Schéma 15 : Diagramme des troubles lié à l'usage de substance ou comportement entrant dans le spectre des addictions.

La comorbidité addictive est davantage représentée dans le pool de patient ayant une normoréactivité émotionnelle. Ce que nous pouvons observer dans ce pool de patient c'est que parmi les patients ayant une normo réactivité émotionnelle, 32% (N=11) ont eu des troubles liés à la consommation de substances. Parmi les onze patients, 54% ont un trouble lié à l'usage de cannabis et 63% un trouble lié à l'usage d'alcool. Du fait d'un échantillon faible, il n'est pas possible d'un point de vue statistique de contrôler la variable addiction. En effet, un effectif théorique inférieur à 5 ne nous permet pas de comparer statistiquement la répartition des addictions en fonction des profils émotionnels.

Nous ne pouvons savoir s'il s'agit de patients abrasés émotionnellement à la recherche de sensation, ou à l'inverse, d'émotions trop envahissantes abrasées par une automédication toxique. Il serait intéressant dans de futurs travaux de mettre en lien les profils émotionnels et le spectre de l'addiction (substances, sévérité, chronologie, effet renforçant, etc.)

Sur le plan anxieux, nous retrouvons un taux de comorbidité pour 23% de l'échantillon.

Ce taux va dans le sens d'une comorbidité étroite entre les troubles bipolaires et les troubles anxieux, bien que de nombreuses études retrouvent des taux supérieurs. Dans l'étude américaine de la National Comorbidity Survey (NCS), la comorbidité entre troubles anxieux et troubles affectifs bipolaires, vie entière, avoisine les 90% (260). Une étude issue du programme STEP-BD portant sur 500 sujets souffrant d'un trouble bipolaire retrouve une comorbidité anxieuse vie entière de 51,2% (261). En Europe, les chiffres restent élevés avec un taux de comorbidité sur la vie entière allant de 16 à 70 % (262-263). L'association d'au moins deux troubles anxieux est présente chez environ un tiers des cas (264). D'autre part, les épisodes hypomaniaques ou maniaques ont une probabilité accrue d'événement traumatique et de développer un état de stress post-traumatique. Un tel antécédent serait associé à une réactivité et une instabilité émotionnelle accrues en période intercritique (265).

Concernant les troubles paniques, une étude plus récente propose un modèle physiopathologique commun, impliquant un défaut de plasticité neuronale amygdalienne à l'origine d'une dysrégulation émotionnelle (266). La problématique thérapeutique du traitement des troubles anxieux chez les patients souffrant de troubles bipolaires (question des antidépresseurs dans les troubles bipolaires) peut avoir limité l'inclusion des patients comorbides du fait de la limitation des symptômes thymiques. Les patients traités par antidépresseurs pour un trouble anxieux ont davantage de symptômes résiduels thymiques et on pu être exclus de l'étude.

Comme souligné précédemment, l'hétérogénéité clinique a été restreinte du fait de l'exclusion des patients avec symptômes résiduels. L'échantillon de cette étude n'est donc pas représentatif de la globalité des patients en période intercritique ce qui permet d'expliquer les différences observées avec les études antérieures.

2) Profil émotionnel des patients normothymiques

Comme souligné par de nombreux auteurs, le fonctionnement émotionnel des patients souffrant de troubles affectifs bipolaires est très hétérogène (100-102). L'impact de l'altération des processus de régulation émotionnelle est majeur puisqu'il a été démontré, qu'en dehors de tout épisode thymique, les patients présentant une

dysrégulation émotionnelle, qu'il s'agisse d'hypo ou d'hyper réactivité émotionnelle, ont un fonctionnement global altéré. L'activité professionnelle, les relations interpersonnelles, l'autonomie et le fonctionnement cognitif sont également perturbés (M'Bailara et al., 2014). Partant de ce constat, il nous a paru important de prendre en compte les différents profils de régulation émotionnelle dans l'échantillon étudié.

Les données retrouvées confirment l'hétérogénéité des patients souffrant de troubles bipolaires puisque un tiers (N=17) des sujets ont un dysfonctionnement émotionnel. Parmi ces patients 70% ont une hyporéactivité émotionnelle et 30% ont une hyperréactivité émotionnelle. L'existence d'une perturbation émotionnelle chez les patients souffrant de troubles bipolaires coïncide avec les données de la littérature. Plusieurs études rapportent (38, 41, 268) une hyperréactivité émotionnelle des patients souffrant de troubles bipolaires en comparaison à des sujets sains. Les auteurs précisent que cette hypersensibilité pourrait être liée à une dysrégulation émotionnelle plus globale. De même une réactivité émotionnelle allant dans le sens d'une hyperréactivité en comparaison à des sujets sains est retrouvée de manière subjective (268).

A ce jour, aucune étude n'explore précisément les paramètres cliniques des troubles bipolaires en période intercritique selon le type de dysfonctionnement émotionnel via la MATHyS. Seule une étude rapporte une différence de fonctionnement globale, évaluée par l'échelle FAST, chez les patients souffrant de troubles affectifs bipolaires avec dysfonctionnement émotionnel en période intercritique (108).

Au total, l'intégration de la réactivité émotionnelle permet de mettre en évidence l'hétérogénéité des troubles bipolaires. La disparité des résultats constatée à ce jour pourrait potentiellement venir de cette distinction.

3) Profil de sommeil des patients normothymiques

Le sommeil fait partie des symptômes clefs des troubles bipolaires. Les données épidémiologiques sont extrêmement variables allant de 15 à 100% en période

intercritique (175). L'hétérogénéité des troubles bipolaires ainsi que la complexité de recueil à grande échelle rendent difficiles les études du sommeil en période intercritique, et explique la diversité des résultats. Différentes études montrent une similitude entre les patients souffrant d'insomnie et ceux souffrant de troubles bipolaires (176-177).

L'analyse initiale des patients de notre échantillon retrouve de manière globale une perturbation du sommeil très légère (PSQI score total 5,7 ($\pm 3,3$) [1-15] ; Epworth score total 7,8 ($\pm 3,7$) [0-18]). Seul 6% rapportent une très mauvaise qualité de sommeil et 11% une mauvaise qualité de sommeil. A l'inverse des résultats de la littérature, les données retrouvées ne sont pas alarmantes et nécessitent que l'on explore des paramètres précis. A l'instar des comorbidités addictives et anxieuses, cette différence peut être due aux critères sélectifs d'inclusion.

La médication ou non du sommeil chez ses patients est un paramètre pouvant clairement faire varier l'expression des troubles. Dans notre échantillon, si 17% ont une vision péjorative de leur sommeil, ils sont plus d'un patient sur cinq (22,6% (N=12)) à être traités pour mieux dormir trois fois par semaine ou plus. La préoccupation du patient (ou du médecin ?) quant à la qualité du sommeil entraîne une médication importante qui n'est pas sans risque. En effet le rapport de l'Afssaps 2012 annonce que la durée médiane de prescription des hypnotiques et benzodiazépines à visée hypnotique ou apparentés est de sept mois et plus de la moitié des patients sont traités plus de deux ans (269)! Ces résultats sont loin des recommandations limitant ces prescriptions à une durée maximale de 12 semaines (benzodiazépine) et 4 semaines (hypnotiques) (Vidal 2015). Or les sujets souffrant de troubles bipolaires ont une perception altérée de leur sommeil (175 ; 197) ce qui représente donc un risque de sur médication par benzodiazépine.

Il a récemment été démontré l'intérêt d'une association de TCC de l'insomnie aux traitements usuels des troubles du sommeil chez les patients souffrant de troubles bipolaires en période intercritique (270-271). Nous n'avons pas pu explorer ici la mise en place de cette association ou non. D'autre part, les études récentes rapportent un taux non négligeable de syndromes d'apnées du sommeil au sein des patients souffrant

de troubles bipolaires (272-274). Soreca retrouve un risque de syndrome d'apnée du sommeil chez plus de la moitié de l'échantillon d'étude. Kelly et ses collaborateurs retrouvent un diagnostic confirmé de SAOS chez 21% et possiblement proche de 50% s'ils réévaluent les faux négatifs. Il est donc essentiel de rechercher un syndrome d'apnée hypoxémique du sommeil à la fois sur le plan comorbide mais également du point de vue thérapeutique et pronostique.

A la vue de l'échantillon globale, la latence à l'endormissement, l'efficacité et la durée de sommeil sont de bonne qualité, avec des scores totaux non pathologiques. Nos résultats se réfèrent aux cut-off validés des échelles employées. Ces résultats différents des études comparant les patients souffrant de troubles bipolaires à des sujets sains (181).

Dans notre étude, seule une minorité des patients allègue une durée de sommeil supérieure ou égale à 10h chez 10% des patients (N=5).

Les patients rapportent une tendance à avoir des horaires rigides et un fonctionnement languide. Les scores obtenus à l'inventaire du cycle circadien coïncident avec les données de la littérature respectivement (protocole génétique BP). Les sujets sont moins alertes durant la journée et sont plus influencés par l'inertie de sommeil au réveil. Ils expriment un besoin de sommeil important.

Ces difficultés à la variabilité des horaires de vie peuvent expliquer les dysfonctionnements rapportés par les patients malgré une qualité de sommeil conservée. Ces traits de sommeil sont essentiels à rechercher chez les patients souffrant de troubles bipolaires en période euthymique afin de les accompagner/conseiller au mieux dans leur fonctionnement socio-professionnel.

Néanmoins, notre constat est global, l'expression clinique est hétérogène. Comme nous l'avons vu, les paramètres du sommeil ne semblent pas catastrophiques. Nous avons donc souhaité examiner le lien entre la réactivité émotionnelle sur les paramètres du sommeil.

ii. Lien entre le dysfonctionnement émotionnel et l'altération du sommeil

1) Lien entre dysfonctionnement émotionnel non spécifique et altération du sommeil

L'ensemble de l'échantillon ne rapporte pas d'altération majeure du sommeil mais uniquement une tendance à être languide et rigide concernant les horaires. Or ce constat ne tient pas compte des profils de la dimension émotionnelle. La relecture des résultats, après prise en compte de cette dimension, apparaît tout particulièrement intéressante. A la lumière de la dimension émotionnelle, nous retrouvons de manière significative une qualité de sommeil moins bonne, un sommeil moins efficient, une latence à l'endormissement majorée et un recours à une médication plus importante en cas de dysfonctionnement émotionnel.

La qualité du sommeil est un élément clef de la qualité de vie et de l'évolution clinique des patients souffrant de troubles affectifs bipolaires. En effet, les perturbations du sommeil ont un impact à court comme à moyen terme sur le fonctionnement émotionnel. A long terme, la consolidation des émotions est perturbée et les émotions négatives seront davantage « fixées » (275). A l'inverse l'état émotionnel des patients prédispose à une meilleure qualité la nuit suivante (247). Nos résultats viennent souligner un lien entre ces dimensions qu'il sera donc important de prendre en compte à l'avenir en recherche comme en pratique.

Nos résultats se rapprochent de ceux d'une méta-analyse puissante (181), avec une qualité globale du sommeil de moins bonne qualité, une efficacité médiocre, une médication importante et une latence à l'endormissement majorée du sommeil, en cas de dysfonctionnement émotionnel. La considération de ces résultats doit être faite en pratique ambulatoire par des évaluations régulières de ces dimensions. Etant des éléments traits des troubles bipolaires, les patients peuvent ne pas les rapporter et il appartient au clinicien de les questionner et explorer au moyen de questionnaires validés, reproductibles et facile d'utilisation (MATHyS, PSQI, Epworth etc.).

Nous pouvons supposer que l'hétérogénéité des résultats constatée dans la littérature, peut être sous-tendue par des taux variables de répartition des patients ayant un

dysfonctionnement émotionnel. Les taux de réponse à certains traitements, l'évolution des troubles (nombres d'épisodes, de rechutes, âge de début des troubles, comorbidités etc.) peuvent être variables selon le profil des patients inclus dans les études.

Il serait intéressant dorénavant d'intégrer cette dimension de manière plus large afin d'augmenter la puissance de cette hypothèse.

2) Lien entre hyperréactivité émotionnelle et altération du sommeil

En dehors de toute étude inférentielle, il semblerait que l'activation globale des patients ayant une hyperréactivité émotionnelle impacte également le sommeil.

La faible proportion des patients ayant une hyperréactivité émotionnelle peut être expliquée par le fait d'employer de critères restrictifs concernant les symptômes résiduels. En effet Samalin et ses collaborateurs ont démontré qu'une hyperréactivité émotionnelle était en lien avec d'avantage de symptômes résiduels (109).

Ces patients rapportent avoir un moindre besoin de sommeil comparé aux autres et être plus flexibles. Ces données sont subjectives et sont paradoxalement associées à une altération du sommeil (score légèrement supérieur au cut-off du PSQI).

Cette tendance à l'activation globale semble se faire au détriment du sommeil. Or une négligence du sommeil est à risque de maintien de symptômes résiduels et davantage de rechute thymique, ce qui va dans le sens de l'étude de Samalin et al. (109). Cela vient renforcer l'hypothèse émise par Wehr et ses collaborateurs selon laquelle les troubles du sommeil sont la voie finale commune de la manie (159).

Des caractéristiques cliniques particulières sont retrouvées pour deux patients. Bien que le faible effectif ne permette pas d'analyse statistique ni d'extrapolation, il est intéressant de signaler que ces deux patients ayant recours à une médication régulière du sommeil n'ont pas le même profil que les patients du même groupe. Malgré cette médication, ils ne rapportent pas de sommeil excessif et peuvent se réveiller avant l'heure prévue. Ce qui contraste avec les difficultés à l'éveil matinal rapportées par les

autres patients du même groupe. Si l'on s'intéresse au score à l'échelle d'Epworth, ces deux patients ont les meilleurs résultats, soit une absence de somnolence diurne significative. Le constat soulevé ici est que la mise en place d'une thérapeutique médicamenteuse sur les paramètres du sommeil permettrait l'obtention d'un sommeil de bonne qualité tout en tenant compte des désirs des patients souhaitant garder leur réactivité émotionnelle « haute ». En effet de nombreux patients exprimant des émotions vives sont attachés à ces ressentis émotionnels, néanmoins critiqués par d'autres. La proposition d'une thérapeutique est souvent déclinée de peur « de ne plus être la même personne » (propos rapportés par des patients). Or la quiétude du sommeil va dans le sens d'une stabilité thymique, ce qui en fait un point de principal de prise en charge. Il est donc important de pouvoir rassurer les patients concernant leur perception émotionnelle tout en mettant en avant une stabilité clinique et un sommeil de meilleure qualité.

3) Lien entre hyporéactivité émotionnelle et altération du sommeil

Le profil de sommeil des patients ayant une hyporéactivité émotionnelle est largement marqué par l'hétérogénéité. Néanmoins nous pouvons souligner que les scores de qualité de sommeil sont plus péjoratifs. Comme nous l'avons vu, la dichotomie jour/nuit est spécialement marquée. Les variations des rythmes sociaux et de la chronobiologie semblent rapidement fragilisantes sur le plan thymique. Ce constat va dans le sens de la littérature (276).

Il est possible que les patients ayant une hyporéactivité émotionnelle aient une tendance à être plus sensibles aux perturbations des synchronisateurs internes et externes du sommeil. Il n'y a pas eu à ce jour, à notre connaissance, d'étude évaluant le profil émotionnel des sujets souffrant de troubles affectifs bipolaires ayant une vulnérabilité saisonnière.

Si l'on tient compte de la médication des patients, nous ne constatons pas de résultats

probants. Quatre patients ont recours à une médication hebdomadaire. Leur sommeil n'est pas de meilleure, ni de moins bonne qualité. Il est important de souligner que nous ignorons les caractéristiques préalables à la médication du sommeil de ces patients qui peut-être avaient des résultats très perturbés avant prescription. Qui plus est, trois de ces quatre patients ont une comorbidité anxieuse associée.

L'une des caractéristiques du sommeil retrouvée, en accord avec la littérature est la latence à l'endormissement avec une moyenne d'environ 1h. Ce sont ces patients qui ont les scores le plus mauvais de qualité de sommeil.

Compte tenu des effectifs trop faibles, il nous est difficile de mettre en évidence un profil particulier. Il est nécessaire d'accentuer les recherches concernant les patients avec un hypofonctionnement émotionnel tant ce groupe est hétérogène. Les raisons pouvant expliquer ce dysfonctionnement sont à ce jour inconnues. Il ne semble pas résulter, aux vues de nos résultats, de comorbidité addictive ni de thérapeutique particulière.

Néanmoins des règles d'hygiène du sommeil et de stabilité du rythme nyctéméral pourrait être d'autant plus efficaces que ces patients sont sensibles au moindre variation. D'autant plus que les règles d'hygiène sont relativement simples à mettre en place, bien que nécessitant un aménagement du quotidien.

Il est donc important pour le clinicien d'accentuer la prise en charge sur ce point précis.

e. Conclusion

La grande hétérogénéité des troubles affectifs bipolaires durant les périodes intercritiques peut être affinée par la prise en compte de la dimension émotionnelle. Si des troubles du sommeil sont classiquement retrouvés, ceux-ci sembleraient associés à une perturbation des mécanismes de régulation émotionnelle. En effet, il semble exister un lien étroit entre le dysfonctionnement émotionnel et l'altération du sommeil chez les patients souffrant de troubles affectifs bipolaires en période intercritique. De

plus, selon que la dysrégulation se fasse dans le sens d'une activation ou d'une inhibition, le profil de sommeil semble suivre le sens de cette tendance. Il se pose alors la question à savoir qui de la poule ou l'oeuf. Le sommeil est-il une dimension sous-tendue par les processus émotionnels d'activation ou d'inhibition ? Ou bien le fonctionnement émotionnel est l'expression clinique d'une perturbation des systèmes veille-sommeil ? Quoi qu'il en soit, les structures sous-jacentes semblent être en interaction permanente et il est primordial de tenir compte de ces deux dimensions tant sur le plan clinique que théorique. Ces dimensions semblent interconnectées et l'intégration de l'une d'elle implique la considération de l'autre. Notre étude vient renforcer ce constat. En l'absence de prise en compte du profil émotionnel, nous n'avons pas réussi à « apprécier » les perturbations du sommeil significativement marqué des patients avec un dysfonctionnement émotionnel.

L'emploi d'échelles adaptées à la pratique clinique, simples et reproductibles (MATHyS, PSQI, Epworth) permet aux cliniciens comme aux chercheurs de discriminer des profils particuliers trop souvent négligés.

Notre étude soulève des éléments de recherche intéressants auxquels le manque de puissance ne nous permet pas de répondre totalement. Il serait intéressant à l'avenir d'explorer l'impact de la médication hypnotique et thymorégulatrice sur ces processus. En pratique clinique, ces deux dimensions devront pouvoir être explorées afin d'améliorer au mieux le fonctionnement global des patients.

Annexe 1 : Echelle MATHyS

M.A.T.H.Y.S.

Cette échelle a pour but d'évaluer votre état au cours de la **dernière semaine**. Pour chaque item, indiquez par un trait où vous pensez vous situer en fonction des deux propositions sachant que le centre du trait représente votre état habituel.

1- Je suis moins sensible que d'habitude aux couleurs	-----	Je suis plus sensible que d'habitude aux couleurs
2- Je manque de tonus	-----	J'ai une tension interne importante
3- J'ai l'impression d'être anesthésié(e) sur le plan des émotions	-----	J'ai parfois le sentiment de perdre le contrôle de mes émotions
4- Je suis replié(e) sur moi	-----	Je suis désinhibé(e)
5- Je suis facilement distrait(e), la moindre chose me fait perdre mon attention	-----	Je ne suis pas attentif(ve) à mon environnement
6- Je suis plus sensible que d'habitude au toucher	-----	Je suis moins sensible que d'habitude au toucher
7- J'ai l'impression que mon humeur varie beaucoup en fonction de mon environnement	-----	Mon humeur est monotone et peu changeante
8- Je suis particulièrement sensible à la musique	-----	Je suis plus indifférent que d'habitude à la musique
9- Mon cerveau ne s'arrête jamais	-----	Mon cerveau fonctionne au ralenti
10- Je suis plus réactif(ve) à mon environnement	-----	Je suis moins réactif(ve) à mon environnement
11- Je me sens sans énergie	-----	J'ai le sentiment d'avoir une grande énergie
12- J'ai le sentiment que mes pensées sont ralenties	-----	J'ai le sentiment que mes idées défilent dans ma tête
13- Je trouve la nourriture sans goût	-----	Je recherche les plaisirs gastronomiques car j'en apprécie davantage les saveurs
14- J'ai moins envie de communiquer avec les autres	-----	J'ai plus envie de communiquer avec les autres

15- Je manque de motivation pour aller de l'avant		Je multiplie les projets nouveaux
16- Ma perte d'intérêt pour mon environnement m'empêche de gérer le quotidien.		J'ai envie de faire plus de choses que d'habitude
17- Je prends les décisions de manière plus rapide que d'habitude.		J'ai plus de difficultés que d'habitude à prendre des décisions
18- Je ressens les émotions de manière très intense.		Mes émotions sont atténuées
19- Je suis ralenti(e) dans mes mouvements.		Je suis physiquement agité(e)
20- J'ai l'impression d'être moins sensible aux odeurs que d'habitude.		J'ai l'impression d'être plus sensible aux odeurs que d'habitude

Au cours de cette même période, précisez quels types d'émotion vous avez ressentis, en précisant leur fréquence :

Tristesse	☐ Jamais	☐ Occasionnellement	☐ Souvent	☐ Très souvent	☐ Constamment
Joie	☐ Jamais	☐ Occasionnellement	☐ Souvent	☐ Très souvent	☐ Constamment
Irritabilité	☐ Jamais	☐ Occasionnellement	☐ Souvent	☐ Très souvent	☐ Constamment
Panique	☐ Jamais	☐ Occasionnellement	☐ Souvent	☐ Très souvent	☐ Constamment
Anxiété	☐ Jamais	☐ Occasionnellement	☐ Souvent	☐ Très souvent	☐ Constamment
Colère	☐ Jamais	☐ Occasionnellement	☐ Souvent	☐ Très souvent	☐ Constamment
Exaltation	☐ Jamais	☐ Occasionnellement	☐ Souvent	☐ Très souvent	☐ Constamment

Si vous avez ressenti d'autres émotions, veuillez les préciser :

Annexe 2 : Echelle PSQI

PSQI: THE PITTSBURGH SLEEP QUALITY INDEX

Les questions suivantes portent sur vos habitudes de sommeil uniquement au cours des 30 derniers jours. Vos réponses doivent être aussi précises que possible et refléter la plupart des 30 derniers jours et nuits. Merci de répondre à toutes les questions.

1.	Au cours des 30 derniers jours, à quelle heure vous êtes-vous généralement couché(e) le soir ?	HEURE DU COUCHER _____
2.	Au cours des 30 derniers jours, au bout de combien de temps (en minutes) vous êtes-vous généralement endormi(e) le soir ?	NOMBRE DE MINUTES _____
3.	Au cours des 30 derniers jours, à quelle heure vous êtes-vous généralement levé(e) le matin ?	HEURE DU LEVER _____
4.	Au cours des 30 derniers jours, combien d'heures avez-vous <u>vraiment dormi</u> par nuit ? (Ce nombre peut être différent du nombre d'heures passées au lit)	HEURES DE SOMMEIL _____

Pour chacune des questions suivantes, cochez la réponse la plus appropriée. Merci de répondre à toutes les questions.

5. Au cours des 30 derniers jours, combien de fois avez-vous eu des difficultés à dormir parce que :

a. Vous n'êtes pas arrivé(e) à vous endormir en 30 minutes

- | | | | |
|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Jamais au cours des 30 derniers jours | ☐ | Une ou deux fois par semaine | ☐ |
| Moins d'une fois par semaine | ☐ | Trois fois par semaine ou plus | ☐ |

b. Vous vous êtes réveillé(e) au milieu de la nuit ou plus tôt que d'habitude

- | | | | |
|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Jamais au cours des 30 derniers jours | ☐ | Une ou deux fois par semaine | ☐ |
| Moins d'une fois par semaine | ☐ | Trois fois par semaine ou plus | ☐ |

c. Vous avez dû vous lever pour aller aux toilettes

- | | | | |
|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Jamais au cours des 30 derniers jours | ☐ | Une ou deux fois par semaine | ☐ |
| Moins d'une fois par semaine | ☐ | Trois fois par semaine ou plus | ☐ |

d. Vous avez eu du mal à respirer

- | | | | |
|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Jamais au cours des 30 derniers jours | ☐ | Une ou deux fois par semaine | ☐ |
| Moins d'une fois par semaine | ☐ | Trois fois par semaine ou plus | ☐ |

e. Vous avez toussé ou ronflé bruyamment

- | | | | |
|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Jamais au cours des 30 derniers jours | ☐ | Une ou deux fois par semaine | ☐ |
| Moins d'une fois par semaine | ☐ | Trois fois par semaine ou plus | ☐ |

5. Au cours des 30 derniers jours, combien de fois avez-vous eu des difficultés à dormir parce que :			
<i>f. Vous avez eu trop froid</i>			
Jamais au cours des 30 derniers jours	☐	Une ou deux fois par semaine	☐
Moins d'une fois par semaine	☐	Trois fois par semaine ou plus	☐
<i>g. Vous avez eu trop chaud</i>			
Jamais au cours des 30 derniers jours	☐	Une ou deux fois par semaine	☐
Moins d'une fois par semaine	☐	Trois fois par semaine ou plus	☐
<i>h. Vous avez fait des cauchemars</i>			
Jamais au cours des 30 derniers jours	☐	Une ou deux fois par semaine	☐
Moins d'une fois par semaine	☐	Trois fois par semaine ou plus	☐
<i>i. Vous avez eu des douleurs</i>			
Jamais au cours des 30 derniers jours	☐	Une ou deux fois par semaine	☐
Moins d'une fois par semaine	☐	Trois fois par semaine ou plus	☐
<i>j. Si vous avez eu des difficultés à dormir pour d'autres raisons, merci de les préciser</i>			
Jamais au cours des 30 derniers jours	☐	Une ou deux fois par semaine	☐
Moins d'une fois par semaine	☐	Trois fois par semaine ou plus	☐
6. Comment qualifieriez-vous la qualité de votre sommeil en général au cours des 30 derniers jours ?			
Très bonne	☐	Assez mauvaise	☐
Assez bonne	☐	Très mauvaise	☐
7. Au cours des 30 derniers jours, combien de fois avez-vous pris des médicaments pour mieux dormir (médicaments prescrits par votre médecin ou vendus sans ordonnance) ?			
Jamais au cours des 30 derniers jours	☐	Une ou deux fois par semaine	☐
Moins d'une fois par semaine	☐	Trois fois par semaine ou plus	☐
8. Au cours des 30 derniers jours, combien de fois avez-vous eu des difficultés à rester éveillé(e) en conduisant, en mangeant, ou en participant à des activités avec d'autres personnes ?			
Jamais au cours des 30 derniers jours	☐	Une ou deux fois par semaine	☐
Moins d'une fois par semaine	☐	Trois fois par semaine ou plus	☐

9. Au cours des 30 derniers jours, combien vous a-t-il été difficile d'être suffisamment motivé(e) pour mener à bien vos activités ?			
Pas difficile du tout	☐	Assez difficile	☐
Légèrement difficile	☐	Très difficile	☐
10. Partagez vous votre lit ou votre logement avec quelqu'un ?			
a. Vous n'êtes pas arrivé(e) à vous endormir en 30 minutes			
Non, je ne partage ni mon lit ni mon logement avec quelqu'un	☐	Oui, avec une personne dans la même chambre, mais pas dans le même lit	☐
Oui, je partage mon logement avec une personne qui dort dans une autre chambre	☐	Oui, avec une personne dans le même lit	☐
11. Si vous partagez votre lit ou votre logement avec quelqu'un, demandez-lui combien de fois au cours des 30 derniers jours			
a. vous avez ronflé bruyamment			
Jamais au cours des 30 derniers jours	☐	Une ou deux fois par semaine	☐
Moins d'une fois par semaine	☐	Trois fois par semaine ou plus	☐
b. vous avez fait de longues pauses entre les respirations en dormant			
Jamais au cours des 30 derniers jours	☐	Une ou deux fois par semaine	☐
Moins d'une fois par semaine	☐	Trois fois par semaine ou plus	☐
c. vous avez eu des secousses ou des mouvements brusques des jambes en dormant			
Jamais au cours des 30 derniers jours	☐	Une ou deux fois par semaine	☐
Moins d'une fois par semaine	☐	Trois fois par semaine ou plus	☐
d. vous avez eu de courtes périodes de désorientation ou de confusion en vous réveillant la nuit			
Jamais au cours des 30 derniers jours	☐	Une ou deux fois par semaine	☐
Moins d'une fois par semaine	☐	Trois fois par semaine ou plus	☐
d. Autres types d'agitation pendant votre sommeil, merci de préciser			
Jamais au cours des 30 derniers jours	☐	Une ou deux fois par semaine	☐
Moins d'une fois par semaine	☐	Trois fois par semaine ou plus	☐

Annexe 3 : Echelle Epworth

ECHELLE DE VIGILANCE D'EPWORTH

Instructions

Vous arrive-t-il de somnoler ou de vous endormir - **et pas seulement de vous sentir fatigué** - dans les situations suivantes ? Cette question concerne votre vie dans les mois derniers.

Même si vous ne vous êtes pas trouvé récemment dans l'une des situations suivantes, essayez de vous représenter comme elles auraient pu vous affecter.

Choisissez dans l'échelle suivante le nombre le plus approprié à chaque situation:

0	ne somnolerait jamais
1	faible chance de s'endormir
2	chance moyenne de s'endormir
3	forte chance de s'endormir

Situations

1/ Assis en train de lire	0	1	2	3
2/ En train de regarder la télévision	0	1	2	3
3/ Assis, inactif, dans un endroit public (au théâtre, en réunion)	0	1	2	3
4/ Comme passager dans une voiture roulant sans arrêt pendant une heure	0	1	2	3
5/ Allongé l'après-midi pour se reposer quand les circonstances le permettent	0	1	2	3
6/ Assis en train de parler à quelqu'un	0	1	2	3
7/ Assis calmement après un repas sans alcool	0	1	2	3
8/ Dans une auto immobilisée quelques minutes dans un encombrement	0	1	2	3

Ces envies de dormir surviennent-elles ? (cocher une seule réponse)

- ☐ seulement après les repas
- ☐ à certaines heures du jour, toujours les mêmes
- ☐ la nuit
- ☐ à n'importe quelle heure du jour

Annexe 4 : Echelle Inventaire du type circadien

INVENTAIRE DU TYPE CIRCADIEN

Les questions suivantes concernent vos habitudes quotidiennes et vos préférences. Merci d'indiquer ce que vous préférez faire ou pouvez faire mais pas ce que vous êtes forcés de faire en raison d'engagements professionnels. Merci de répondre aux questions le plus rapidement possible (entourez une seule réponse par question).

	presque jamais	rarement	parfois	en général	presque toujours
(a) Avez-vous tendance à avoir besoin de plus de sommeil que les autres personnes ?					
(b) Si vous aviez à faire un certain travail au milieu de la nuit, pensez-vous que vous pourriez le faire presque aussi facilement qu'à une heure plus normale de la journée ?					
(c) Est-ce que vous trouvez qu'il est difficile de vous réveiller correctement si vous êtes réveillé à une heure inhabituelle ?					
(d) Aimez-vous travailler à des heures inhabituelles du jour ou de la nuit ?					
(e) Si vous allez au lit très tard, avez-vous besoin de dormir plus tard le lendemain matin ?					
(f) Si vous avez beaucoup à faire, pouvez-vous travailler tard le soir pour terminer sans être trop fatigué ?					
(g) Vous sentez-vous endormi pendant un certain temps après le réveil le matin ?					
(h) Trouvez-vous aussi facile de travailler tard la nuit que tôt le matin ?					
(i) Si vous devez vous lever très tôt un matin, avez-vous tendance à vous sentir fatigué toute la journée ?					
(j) Seriez-vous aussi content de faire quelque chose au milieu de la nuit que pendant la journée ?					
(k) Devez-vous compter sur un réveil, ou sur quelqu'un d'autre, pour vous réveiller le matin ?					34

Tables des illustrations

Schéma 1 : Profils de réactivité émotionnelle des patients souffrant de troubles affectifs bipolaires en phase intercritiques évalués par la MATHyS. *Page 87*

Schéma 2 : Qualité du sommeil de patients souffrant de troubles affectifs bipolaires en période intercritique. *Page 88*

Schéma 3 : Risque de somnolence diurne évalué par échelle Epworth tous profils émotionnels confondus. *Page 90*

Schéma 4 : Scores PSQI en fonction du profil émotionnel *Page 91*

Schéma 5 : Scores globaux à l'auto-questionnaire Epworth en fonction du profil émotionnel *Page 92*

Schéma 6 : Boite à moustaches représentant les scores totaux à l'auto-questionnaire PSQI en fonction du profil émotionnel *Page 94*

Schéma 7 : Boite à moustaches représentant les résultats à l'échelle Epworth en fonction du profil émotionnel *Page 94*

Schéma 8 : Rapport flexible/rigide en fonction du profil émotionnel *Page 98*

Schéma 9 : Rapport languide/vigoureux en fonction du profil émotionnel *Page 98*

Schéma 10 : Scores de durée de sommeil en fonction du profil émotionnel via l'auto-questionnaire PSQI *Page 98*

Schéma 11 : Sous-scores de l'auto-questionnaire PSQI (item 2) de latence à l'endormissement en fonction du profil émotionnel *Page 99*

Schéma 12 : Scores totaux de l'auto-questionnaire epworth en fonction du profil émotionnel *Page 99*

Schéma 13 : Sous scores de l'auto-questionnaire altman (item 3) se rapportant à la diminution du temps de sommeil. *Page 100*

Schéma 14 : Sous-scores de l'auto-questionnaire QIDS (item 4) se rapportant au sommeil excessif. *Page 100*

Schéma 15 : Diagramme des troubles lié à l'usage de substance ou comportement entrant dans le spectre des addictions. *Page 103*

Annexe 1 : Echelle MATHyS *Page 113*

Annexe 2 : Echelle PSQI *Page 115*

Annexe 3 : Echelle Epworth *Page 118*

Annexe 4 : Echelle Inventaire du type circadien *Page 119*

7. Références bibliographiques

1. World Health Organization [WHO] The World Health Report 2006: Working Together for Health. Public Health Paper. WHO; Geneva: 2006
2. Judd et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry . 2002 Jun ;59(6) :530-7
3. Swann AC, Lijffijt M, Lane SD et al. Increased trait-like impulsivity and course of illness in bipolar disorder. Bipolar Disorder, 2009, 11: 280-288.
4. Marangell LB. The importance of subsyndromal symptoms in bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2004;65:24-7.
5. Van Rheenen T., Murray G., Rossell S. Emotion regulation in bipolar disorder: Profile and utility in predicting trait mania and depression propensity. Psychiatry Research, 2015 Vol 225(3), Feb 28. pp. 425-432.
6. Dictionnaire Larousse., édition numérique, Larousse-etu.fr
7. Kleinginna, P.R., Kleinginna, A.M. A categorized list of emotion definitions with suggestions for a consensual definition. Motiv. Emotion, 1981. 5 : 345-379.
8. Boudebessé C., Henry C. Emotional hyperréactivité and sleep disturbance in remitted patients with bipolar disorder. L'Encéphale, 2012. Supplément 4, S173-S178
9. René Descartes, Les Passions de l'âme, art. 50.
10. Spinoza B. Ethique, 1677
11. Darwin C. The expression of the Emotions in Man and Animals, Londres, 1872
12. Niedenthal P., Barsalou L., Winkielman P. et al. Embodiment in Attitudes, Social Perception, and Emotion. Personality and social Psychology Review. 2005, Vol 9, No. 3, 184-211.
13. Niedenthal P., Setterlund B. Finding a face in a crowd: an anger superiority effect. Journal of Personality and social Psychology, 54(6), 917-924.
14. Henri Ey, « Etude n° 25 », Les Psychoses neurodépressives (1954).
15. American Psychiatric Association. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 3^e ed. 1980. Traduction de l'anglais coordonnée par JD Guelfi. Paris, Masson, 1983, 535 pages.
16. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC: Author.
17. Cook, E. W., Davis, T. L., Hawk, L. W., Spence, E. L., & Gautier, C. H. Fearfulness and startle potentiation during aversive visual stimuli. Psychophysiology, 1992, 29, 633-645
18. Bradley, M.M., Miccoli, L., Escrig, M.A., Lang, P.J. The pupil as a measure of

- emotional arousal and autonomic activation. *Psychophysiology* 2008, 45, 602–607.
19. Henry C., M'baïlara K., Poinot R., et al. Construction and validation of a dimensional scale for mood disorders : Multidimensional assessment of thymic states. *L'Encéphale*, 2007, 33, 768-774.
 20. Larsen RJ, Diener E : A multitrait-multimethod examination of affect structure : hedonic level and emotional intensity. *Personality and Individual Differences*, 1985, 6 :631-636.
 21. Harvey PD, Greenberg BR, Serper MR : The affective lability scales : development, reliability, and validity. *J Clin Psychol*, 1989, 45 :786-93
 22. Damasio H., Grasbowski T., Frank R. et al. The return of Phineas Gage : Clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science, New Series*, May 20, 1994, vol. 264, No. 5162, 1102-1105.
 23. J. M. Harlow, *Pub. Mass. Med. Soc.* 2, 327 (1868)
 24. Squire L. The Legacy of Patient H.M. for Neuroscience. *Neuron*. 2009 Jan 15 ; 61(1) : 6-9.
 25. Klüver H, Bucy PC. "Psychic blindness" and other symptoms following bilateral temporal lobectomy in Rhesus monkeys. *Am J Physiol* 1937; 119:352–3
 26. Klüver H., Bucy PC. Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. *Arch Neur Psych*, 1939, vol. 42, no 6, p. 979-1000.
 27. Afifi A., Bergman R., The Kluver-Bucy syndrome is a clinical syndrome observed in humans and other animals after bilateral lesions in the temporal lobe that involve the amygdala, hippocampal formation, and adjacent neural structures. *Functional neuroanatomy* 730 pages.
 28. Kempton MJ, Geddes JR, Ettinger U et al. Meta-analysis, database, and metaregression of 98 strcutral imaging studies in bipolardisorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2008, 65 : 1017-1032
 29. Vita A, De Peri L, Sacchetti E. Gray matter, white matter, brain and intercranial volumes in first-episode bipolar disorder : a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Bipolar Disord*, 2009, 11 : 807-814.
 30. Singh I, Rose N. Biomarkers in Psychiatry. *Nature*, 2009, 460 : 202-207.
 31. Mahon K, Burdick KE, Szeszko PR. A role for white matter abnormalities in the pathophysiology of bipolar disorder. *Neurosci Biobehav Rev*, 2010, 34 : 533-554.
 32. Hasler G, Drevets WC, Douaud G et al. Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders. *Biol Psychiatry*, 2006, 60 : 93-105
 33. Hajek T, Kopecek M, Kozeny J et al. Amygdala volumes in mood disorders meta-analysis of magnetic resonance volumetry studies. *J Affect Disord*, 2009, 115 : 395-410.

34. Oschner KN, Gross JJ. The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci*, 2005, 9 : 242-249.
35. Ledoux JE, Muller J. Emotional memory and psychopathology. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1997 Nov 29; 352(1362):1719-26.
36. Cahill L, Haier JR, Fallon J. Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 Jul 23; 93(15): 8016–8021.
37. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*. 1935, Vol 18(6).
38. Houenou J, Frommberger J, Carde S et al. Neuro-imaging-based markers of bipolar disorder : evidence of two meta-analyses. *J Affect Disorder*, 2011, 132 : 344-355.
39. Blumberg H.P, et al. A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: state- and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2003; 60:601–609.
40. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL et al. Neurobiology of Emotion Perception II: Implications for Major Psychiatric Disorders. *Biol Psychiatry* 2003;54:515–528
41. Phillips ML, Ladouceur CD and Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2008 Sep ; 13(9) : 829-857.
42. Strakowski SM, Delbello MP, Andler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder : a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry*, 2005, 10 : 105-116.
43. Akiskal HS, Vasquez GH. Widening the borders of the bipolar disorders: validation of the concept of bipolar spectrum. *Vertex* 2006; 17: 340-6
44. Akiskal HS, Akiskal KK, Lancrenon S et al. Validating the bipolar spectrum in the French National EPIDEP study: overview of the phenomenology and relative prevalence of its clinical prototypes. *J Affect Disord*, 2006; 96: 197-205
45. Demazeux S. Les catégories psychiatriques sont-elles dépassées ? *Psychiatr Sci Hum Neurosci*, 2008; 6: 17-25
46. Kraemer HC, Noda A, O'Hara R. Categorical versus dimensional approaches to diagnosis: methodological challenges *J. Psychiatr. Res.* 2004 38,17-25
47. Hasler G, Drevets WC, Manji HK, Charney DS. Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29: 1765-1781
48. Cermolacce M., Belzeaux R., Corréard N. et al. Short history of mixed states. *L'Encéphale*, 2013, 39, S129-S133.
49. Kotin J, Goodwin FK. Depression during mania: clinical observations and

theoretical implications. *Am J Psychiatry*, 1972; 29(6): 679–86.

50. Post RM, Rubinow DR, Uhdet TW, Roy-Byrne PP, Linnoila M, Rosoff A, et al. Dysphoric mania. Clinical and biological correlates. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:353–8.
51. C. Henry, J. Swendsen, D. Van den Bulke et al. Emotional hyperréactivité as a fundamental mood characteristic of manic and mixed states. *European Psychiatry*, 2003, 18: 124–128
52. Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML et al. Gender, temperament, and the clinical picture in dysphoric mania: findings from a French national study (EPIMAN). *J Affective Dis.*, 1998; 50:175–86.
53. Dilsaver SC, Chen R, Shoaib AM, Swann AC. Phenomenology of mania: evidence for distinct depressed, dysphoric, and euphoric presentations. *Am J Psychiatry*, 1999; 156:426–30.
54. Goodwin F., Jamison K. Manic-depressive illness. New York: Oxford University Press; 1990.
55. M'Bailara K., Atzeni T., Colom F., et al. Emotional hyperreactivity as a core dimension of manic and mixed states. *Psych. Research*. 2012 May; 197(3) : 227-30.
56. Lang, P.J., Bradley, M.M., Cuthbert, B.N. International Affective Picture System IAPS. Technical Manual and Affective Ratings Technical Report No. A-4. 1995, Center for Research in Psychophysiology, University of Florida, Gainesville, FL.
57. Stickel, C., Ebner, M., Steinbach-Nordmann, S., Searle, G., Holzinger, A. Emotion detection: application of the valence arousal space for rapid biological usability testing to enhance universal access. *HCII Conferences San Diego, 2009, Springer Lectures Notes in Computer Science*.
58. Akiskal HS, Benazzi F. Optimizing the detection of bipolar II disorder in outpatient private practice: toward a systematization of clinical diagnostic wisdom. *J Clin Psychiatry*, 2005 Jul; 66(7): 914-21
59. Henry C., M'Bailara K., et al. Evidence for two types of Bipolar depression using a dimensional approach. *Psychother Psychosom* 2007; 76: 325-331
60. Montgomery S, Åsberg A: A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*, 1979; 134:382–389.
61. Bech P, Rafaelsen OJ, Kramp P, Bolwig TG: The Mania Rating Scale: scale construction and inter-observer agreement. *Neuropharmacology*, 1978; 17:430–431.
62. Henry C., M'Bailara K., et al. Defining mood state with quantitative measurement of inhibition/activation and emotional reactivity. *J.Aff.Disorder* 2010 Dec, ; 127 (1-3) : 300-4.
63. Henry C, M'Bailara K, Desage A et al. Towards a reconceptualization of

- mixed states, based on an emotional-reactivity dimensional model. *J. Affect Disorder*, 2007, 101: 35-41.
64. Peeters F., Berkhof J, Rottenberg J et al. Ambulatory emotional reactivity to negative daily life events predicts remission from major depressive disorder. *Behav Res Ther*, 2010; 48: 754-60.
 65. Henry C. La réactivité émotionnelle dans les troubles bipolaires. *L'information Psychiatrique*, 2008; 84: 137-41.
 66. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition-recommendations from the British Association for psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 2009, 1-43.
 67. Yatham LN et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disorder* 2013; 15: 1-44.
 68. Guide médecin – ALD 23 « Troubles bipolaires » 2009.
 69. Malgh GS, Adams D, Lampe L et al. Clinical practice recommendations for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 2009, 439: 27-46.
 70. Frye MA, Helleman G, McElroy SL et al. Correlates of treatment-emergent mania associated with antidepressant treatment in bipolar depression. *Am J Psychiatry*, 2009; 166: 177-81.
 71. Luminet O. Psychologie des émotions. In : Confrontation et évitement. Bruxelles : De Boeck Université ; 2002.
 72. Phillips ML. The neural basis of mood dysregulation in bipolar disorder. *Cogn Neuropsychiatry*, 2006 ; 11 :233-249
 73. Dunner, D. L., Patrick, V., et al. Life events at the onset of bipolar affective illness. *American Journal of Psychiatry*, 1979, 136, 508-511.
 74. Ambelas, A. Psychologically stressful events in the precipitation of manic episodes. *British Journal of Psychiatry*, 1979, 135, 15-21.
 75. Kennedy, S., Thompson, R., Stancer, H. C., Roy, A. et al. Life events precipitating mania. *British Journal of Psychiatry*, 1983, 142, 398-403.
 76. Bebbington, P., Wilkins, S., Jones, P., et al. Life event and psychosis : Initial results from the Camberwell Collaborative Psychosis study. *British Journal of Psychiatry*, 1993, 162, 72-79.
 77. Tausig et al. Measuring life events. *J. Health Soc Behav*, 1983, 23 : 52-64
 78. Ellicott, A., Hammen, C., Grittlin, M., Brown, G., Jamison, K. Life events and the course of bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 1990, 147, 1194-1198.
 79. Hunt, N., Bruce-Jones, W., Silverstone, T. Life events and relapse in bipolar affective disorder. *Journal of affective disorders*, 1992, 25, 13-20.
 80. Sclare, P., Creed, F. Life events and the onset of mania. *British Journal of Psychiatry*, 1990, 156, 508-514

81. Brown GH, Harris TO. Life Events and Illness. Guilford Press: New York, 1989.
82. Malkoff-Schwartz S, Frank E, Anderson B, Sherrill JT, Siegel L, Patterson D, Kupfer DJ. Stressful life events and social rhythm disruption in the onset of manic and depressive bipolar episodes: a preliminary investigation. *Archives of General Psychiatry*, 1998, 55, 702–707.
83. Hlastala SA, Frank E, Kowalski J, Sherrill JT, Tu XM, Anderson B, Kupfer DJ. Stressful life events, bipolar disorder, and the “kindling model”. *Journal of Abnormal Psychology*, 2000, 109, 777–786.
84. Johnson SL. Life events in bipolar disorder: towards more specific models. *Clinical Psychology Review*, 2005, 25, 1008–1027.
85. Bender RE, Alloy LB. Life stress and kindling in bipolar disorder: review of the evidence and integration with emerging biopsychosocial theories. *Clinical Psychology Review*, 2011, 31, 383–398.
86. Koenders MA, Giltay EJ, Spijker AT, Hoencamp E, Spinhoven P, Elzinga BM. Stressful life events in bipolar I and II disorder: cause or consequence of mood symptoms? *Journal of Affective Disorders*, 2014, 161, 55–64.
87. Hillegers MH, Burger H, Wals M, Reichart CG, Verhulst FC, Nolen WA, Ormel J. Impact of stressful life events, familial loading and their interaction on the onset of mood disorders: study in a high-risk cohort of adolescent offspring of parents with bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry*, 2004, 185, 97–101.
88. Petti T, Reich W, Todd RD, Joshi P, Galvin M, Reich T, Raymond DJ, Nurnberger J. Psychosocial variables in children and teens of extended families identified through bipolar affective disorder probands. *Bipolar Disorders*, 2004, 6, 106–114.
89. Wals M, Hillegers MH, Reichart CG, Verhulst FC, Nolen WA, Ormel J. Stressful life events and onset of mood disorders in children of bipolar parents during 14-month follow-up. *Journal of Affective Disorders*, 2005, 87, 253–263.
90. Ostiguy CS, Ellenbogen MA, Linnen AM, Walker EF, Hammen C, Hodgins S. Chronic stress and stressful life events in the offspring of parents with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 2009, 114, 74–84.
91. Chang KD, Blasey CM, Ketter TA, Steiner H: Temperament characteristics of child and adolescent bipolar offspring. *J Affect Disord*, 2003, 77:11–19.
92. Duffy A, Alda M, Trinneer A, Demidenko N, Grof P, Goodyer IM. Temperament, life events, and psychopathology among the offspring of bipolar parents. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 2007, 16, 222–228.

93. Jaeger J, Vieta E. Functional outcome and disability in bipolar disorders: Ongoing research and future directions. *Bipolar Disord*, 2007, 9:1Y2.
94. Bauer M., Glenn T., Keil M., et al. Brief depressive symptoms in patients with bipolar disorder: analysis of long-term self-reported data. *Aust N Z J Psychiatry*, 2012;46:1068–78.
95. Altshuler LL, Post RM, Black DO et al. Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. *J. Clin. Psychiatry*, 2006, 67, 1551-1560.
96. Keitner GI, Soloman DA, Ryan CE, Miller IW, Mallinger A, Kupffer DJ, et al. Residual symptom to Bipolar I Disorder. *Compr Psychiatry*, 1996;37:362–7.
97. Kumar D, Basu D, Kulhara P, Sharan P. Psychosocial correlate of subsyndromal symptoms and functioning of bipolar patients stabilized on prophylactic lithium. *Indian J Psychiatry*, 2001;43:199–205.
98. Tohen M, Hennen J, Zarate CM, Baldessarini RJ, Strakowski SM, Stoll AL, et al. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry*, 2000, 157/2:220–8.
99. Lewis L, Judd MD, Hagop S et al. A prospective investigation of the natural history of the long term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2003; 60:261-269.
100. Hirschfeld, R.M.A., Klerman, G.L., Keller, M.B. Personality of recovered patients with bipolar affective disorder. *Journal of Affective Disorders*, 1986, 11, 81–89.
101. Solomon, D.A., Shea, M.T., Leon, A. et al. Personality traits in subjects with bipolar I disorder in remission. *Journal of Affective Disorders*, 1996, 40, 41–48.
102. Davidson, R.J. Affective style and affective disorders: perspective from affective neuroscience. *Cognition and Emotion*, 1998, 12, 307–330.
103. Pervin LA., Cervone D., John OP. *Personality : theory and research*. New York, John Wiley, 2009.
104. Goodwin F, Jamison K. *Manic-depressive illness : bipolar disorder and recurrent depression*, 2nd ed. Oxford, Oxford University Press, 2007, 1262 pages.
105. Leibenluft E. Severe Mood Dysregulation, Irritability, and the Diagnostic Boundaries of Bipolar Disorder in Youths. *Am J Psychiatry*. 2011 Feb ; 168(2) : 129-142.
106. Angst, J., Gamma, A., Endrass, J. Risk factors for bipolar and depression spectra. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2003, 108 (Suppl.), 15–19.
107. Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, Comes M, Colom F, Van Riel W, Ayuso-Mateos JL, Kapczinski

- F, Vieta E. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2007 Jun 7;3:5.
108. Communication affichée, Congrès Français de Psychiatrie, Nantes 2014, M'Bailara K.
 109. Samalin L, Llorca PM, Giordana B et al. Residual symptoms and functional performance in a large sample of euthymic bipolar patients in France (the OPTHYMUM study). *Journal of affective Disorder*, 2014 : 159 ; 94-102.
 110. Van Rheenen T., Murray G., Rossell S. Emotion regulation in bipolar disorder: Profile and utility in predicting trait mania and depression propensity. *Psychiatry Research*, Feb 2015, Vol 225(3), pp. 425-432.
 111. Subjective and physiological emotional response in euthymic bipolar patients: A pilot study. Lemaire M., Aguillon-Hernandez N., Bonnet-Brilhaut F. et al. *Psychiatry Research*, 2014 : 220 ; 294-301
 112. M'Bailara et al. Emotional hyperreactivity in normothymic bipolar patients. *Bipolar Disorders*, 2009: 11: 63–69.
 113. Tseng WL., Guyer A., Briggs-Gowan M. et al. Behavior and emotion modulation deficits in preschoolers at risk for bipolar disorder. *Depression and Anxiety*, May, 2015, Vol 32(5), pp. 325-334.
 114. Les troubles bipolaires. Edition Lavoisier, 2014.
 115. Hochstrasser B. Epidemiology of sleep disorders. *Ther Umsch*, 1993 ; 10 : 679-83
 116. Extrait de : from med suisse n°11, Mars 2001
 117. Beck F., Léon C., Pin-Le-Corre et al. Sleep disorders: Sociodemographics and psychiatric comorbidities in a sample of 14,734 adults in France (Baromètre santé INPES)
 118. Léger D, Guilleminault C, Dreyfus JP, Paillard M. Prevalence of insomnia in a survey of 12,778 adults in France. *J Sleep Res*, 2000 ; 9 : 35–42.
 119. HAS 2008, Insomnie bilan d'étape.
 120. Dossier Sommeil et santé publique, A. Muzet
 121. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system of sleep stages in human subjects. Editors. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, 1968, University of California.
 122. Walker MP. The role of sleep in cognition and emotion. *The Year in Cognitive Neuroscience*. Ann. N.Y. Acad, 2009 ; 1156: 168–197.
 123. Billiard M., Dauvilliers Y. Les Troubles du sommeil. 2nd édition
 124. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 1991.

125. Buysse DJ., Reynolds CF., Monk TH., et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*, 1989 ; 28, 193-213.
126. Di Milia L, Smith PA, Folkard S. A validation of the revised circadian type of inventory in a working sample. *Personnality and individual difference*, 2005 ; 39 : 1293-1305.
127. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM., et al. Using the berlin questionnaire to identify patients at risk for sleep apnea syndrome. *ANN Intern Med*, 1999 ; 131 :485-91
128. Micoulaud J-A, Geoffroy P-A et al. Do sleep abnormalities contribute to cardiovascular risk in bipolar disorder? *L'encéphale* 2014, Dec; 40 Suppl 3:S40-5.
129. Parrott AC, Hindmarch I, The Leeds Sleep Evaluation questionnaire in Psychopharmacological investigations – a review, *Psychopharmacology*, 1980, II, 123-179.
130. Recommandation pour la pratique clinique SFTG – Recommandations Dec 2006
131. Mc Kenna BS, Drummond SPA, Eyler LT. Associations between circadian activity rhythms and functional brain abnormalities among euthymic bipolar patients : a preliminary study. *J Affect Disord*, 2014 ; 164 :101-106
132. Millar A, Espie CA, Scott J. The sleep of remitted bipolar outpatients: a controlled naturalistic study using actigraphy. *J Affect Disord*, 2004;80:145–153.
133. HAS rapport d'évaluation technologique, Place et conditions de réalisation de la polysomnographie et de la polygraphie respiratoire dans les troubles du sommeil. Mai 2012.
134. Kaplan, Talbot, Gruber et al. Evaluating sleep in bipolar disorder : comparison between actigraphie, polysomnography, and sleep diary.
135. Plante et Winkelman. Sleep disturbance in Bipolar Disorder : Therapeutic implication. *Am J Psychiatry*, 2008 ; 165 :830-843
136. 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*, 1997; 27:1079–1089
137. Geller B., Zimmerman B., Williams M., et al. Phenomenology of prepubertal and early adolescent bipolar disorder : Examples of elated mood, grandiose behaviors, decreased need of sleep, racing thoughts and hypersexuality. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 2002, Vol 12, n°1.
138. Clayton, Pitts. Affect disorder. IV. Mania. *Compr Psychiatry*, 1965 Oct ; 6(5) :313-22.
139. Winokur G., Tanna VL. : Possible role of X-linked dominant factor in

- manic depressive disease. *Dis Nerv Syst*, 1969; 30:89–94.
140. Cassidy F., Murry E., Forest K., Carroll BJ. : Signs and symptoms of mania in pure and mixed episodes. *J Affect Disord*, 1998; 50: 187–201.
 141. Serretti A., Olgiati P. : Profiles of “manic” symptoms in bipolar I, bipolar II, and major depressive disorders. *J Affect Disord*, 2005; 84:159–166.
 142. Hudson JL., Lipinski JF., Frankenburg FR. et al. Electroencephalographic sleep in mania. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:267–273.
 143. Hudson JL., Lipinski JF., Keck PE. et al. Polysomnographic characteristics of young manic patients: comparison with unipolar depressed patients and normal control subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 1992; 49:378–383.
 144. Linkowski P., Mendlewicz J. : Sleep electroencephalogram and rhythm disturbances in mood disorders. *Curr Opin Psychiatry*, 1993; 6:35–37.
 145. Cartwright R., Baehr E., Kirkby J. , Pandi-Perumal SR. , Kabat J. : REM sleep reduction, mood regulation, and remission in untreated depression. *Psychiatry Res*, 2003; 121:159–167.
 146. Young DM. : Psychiatric morbidity in travelers to Honolulu, Hawaii. *Compr Psychiatry*, 1995; 36:224–228.
 147. Peet M., Peters S. : Drug-induced mania. *Drug Saf*, 1995; 12:146– 153.
 148. Davenport YB, Adland ML: Postpartum psychoses in female and male bipolar manic-depressive patients. *Am J Orthopsychiatry*, 1982; 52:288–297.
 149. Reich T., Winokur G. : Postpartum psychoses in patients with manic depressive disease. *J Nerv Ment Dis*, 1970; 151:60–68.
 150. Hollender MH., Goldin ML. : Funeral mania. *J Nerv Ment Dis*, 1978; 166:890–892.
 151. Rosenman SJ., Tayler H. : Mania following bereavement: a case report. *Br J Psychiatry*, 1986; 148:468–470.
 152. Wu JC., Bunney WE. : The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *Am J Psychiatry*, 1990; 147:14–21.
 153. Kasper S., Wehr TA. : The role of sleep and wakefulness in the genesis of depression and mania. *Encephale*, 1992; 18(spec no 1):45–50.
 154. Barbini B., Bertelli S., Colombo C., Smeraldi E. : Sleep loss, a possible factor in augmenting manic episode. *Psychiatry Res*, 1996; 65:121–125.
 155. Bauer M., Grof P., Rasgon N., et al. : Temporal relation between sleep and mood in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2006; 8:160–167.
 156. Leibenluft E., Albert PS., Rosenthal NE., Wehr TA. : Relationship between sleep and mood in patients with rapid-cycling bipolar disorder.

- Psychiatry Res, 1996; 63:161–168.
157. Colombo C., Benedetti F., Barbini B. et al. : Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. *Psychiatry Res*, 1999; 86: 267–270.
 158. Perlman CA., Johnson SL., Mellman TA. : The prospective impact of sleep duration on depression and mania. *Bipolar Disord*, 2006; 8: 271–274.
 159. Wehr TA., Sack DA., Rosenthal NE. : Sleep reduction as a final common pathway in the genesis of mania. *Am J Psychiatry*, 1987; 144:201–204; correction, 144:542.
 160. Wehr TA., Goodwin FK., Wirz-Justice A. et al. : 48-hour sleep-wake cycles in manic-depressive illness: naturalistic observations and sleep deprivation experiments. *Arch Gen Psychiatry*, 1982; 39:559–565.
 161. Houston JP., Lipkovich IA., Ahl J., et al. : Initial symptoms of manic relapse in manic or mixed-manic bipolar disorder: post hoc analysis of patients treated with olanzapine or lithium. *J Psychiatr Res*, 2005; 41:616–621.
 162. Jackson A., Cavanagh J., Scott J. : A systematic review of manic and depressive prodromes. *J Affect Disord*, 2003; 74:209–217.
 163. Nowlin-Finch NL., Altshuler LL., Szuba MP., Mintz J. : Rapid resolution of first episodes of mania: sleep related? *J Clin Psychiatry*, 1994; 55:26–29.
 164. Bersani G., Garavini A. : Melatonin add-on in manic patients with treatment resistant insomnia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2000; 24:185–191.
 165. Practice guideline for the treatment of Patients With Bipolar Disorder, Second Edition, 2002. APA.
 166. Winokur G., Clayton PJ., Reich T. : *Manic Depressive Illness*, 1969, St Louis, CV Mosby. P.186.
 167. Casper RC., Redmond DE. Jr, Katz MM., et al : Somatic symptoms in primary affective disorder: presence and relationship to the classification of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1985; 42:1098–1104.
 168. Riemann D., Voderholzer U., Berger M. : Sleep and sleep-wake manipulations in bipolar depression. *Neuropsychobiology*, 2002; 45(suppl 1):7–12.
 169. Mitchell, Philip B., Kay W. et al. The clinical features of bipolar depression: A comparison with matched major depressive disorder patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, Mar 2001, Vol 62(3), 212-216.
 170. Mitchell, Goodwin, Johnson et al. Diagnostic guidelines for bipolar depression : a probabilistic approach. *Bipolar disorder*, 2008 ; 10 : 144-152.
 171. Detre T., Himmelhoch J., Swartzburg M. et al. : Hypersomnia and manic-depressive disease. *Am J Psychiatry*, 1972; 128:1303–1305.
 172. Bowden CL. : A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord*, 2005; 84:117–125.

173. Nofzinger EA., Thase ME., Reynolds CF. et al. : Hypersomnia in bipolar depression: a comparison with narcolepsy using the multiple sleep latency test. *Am J Psychiatry*, 1991; 148:1177–1181
174. McClung CA. Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacol Ther*, 2007; 114:222–232.
175. Harvey AG, Schmidt DA, Scarn_a A et al. : Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems. *Am J Psychiatry*, 2005; 162:50–57.
176. St Amand J., Provencher M., Bélanger L., et al. : Sleep disturbance in BD during remission. *Journal of affective disorders*, 2013 ; 146 : 112-119.
177. Talbot L., Stone S., Gruber J. et al. A test of the bidirectional association between sleep and mood in bipolar disorder and insomnia. *J Abnorm Psychol*, 2012 Feb ; 121(1) : 39-50.
178. Bell LV: On a form of disease resembling some advanced states of mania and fever. *Am J Insanity*, 1849; 6:97–127.
179. Knowles J., Cairns j., MacLean A. et al. The sleep of remitted bipolar depressives: Comparison with sex and age-matched controls. *The Canadian Journal of Psychiatry*, May 1986, Vol 31(4), 295-298.
180. Sitaram N, Nurnberger JI, Jr, Gershon ES, Gillin JC. Cholinergic regulation of mood and REM sleep: Potential model and marker of vulnerability to affective disorder. *American Journal of Psychiatry*, 1982;139:571–576.
181. Geoffroy f., Scott J., Boudebesse C., et al. Sleep in patients with remitted bipolar disorder : a meta-analysis of actigraphy studies. *Acta psychiatr Scand*, 2015 ; 131 : 89-99
182. Tommy H. Ng et al. Sleep-wake disturbance in interepisode bipolar disorder and high-risk individuals : A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 2014 : 1-13
183. Faedda GL., Baldessarini RJ., Glovinsky IP et al. Pediatric bipolar disorder : phenomenology and course of illness. *Bipolar disorder*, 2004 ; 6 : 305-313.
184. Duffy A., Alda M., Crawford L., et al. The early manifestation of bipolar disorder : a longitudinal prospective study of the offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord*, 2007 Dec ; 9(8) : 828-38.
185. Sylvia LG., Dupuy JM., Ostacher M et al. Sleep disturbance in euthymic bipolar patients. *J Psychopharmacol*, 2012 August ; 26(8): 1108–1112.
186. Eidelman P., Talbot L., Gruber J. et al : Sleep, illness course, and concurrent symptoms in inter-episode Bipolar Disorder. *J. Behav Ther Exp Psychiatry*, 2010 June ; 41(2) : 145-149.

187. Becker, Culver, Goffin et al. Sleep, residual mood symptoms and time to relapse in recovered patients with BD. *J. Aff Disorder*, Janvier 2016 vol 190, pages 162-166.
188. Gruber J et al. Sleep functioning in relation to mood, Function, and quality of life at entry to the systematic enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD) *J Affect Disorder*, 2009 April ; 114(1-3) : 41-49.
189. Elgie, R., Morselli, P.L. Social functioning in bipolar patients: the perception and perspective of patients, relatives and advocacy organizations—a review. *Bipolar Disorders*, 2007 ; 9 (1-2), 144–157.
190. Gitlin, M.J., Swendsen, J., Heller, T.L., Hammen, C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 1995 ; 152 (11), 1635–1640.
191. Mc Glinchey EL, Gershon A, Eidelman P et al. Physical activity and sleep : Day-to-day associations among individuals with and without Bipolar Disorder. *Ment Health Phys Act*, 2014 Sep 1 ; 7(3) :183-190.
192. Gruber J., Miklowitz DJ., Harvey AG et al.: Sleep matters: sleep functioning and course of illness in bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2011 Nov ; 134(1-3) : 416-420.
193. Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L et al. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. *Sleep*, 2007;30(4):519-29.
194. Harvey AG., Soehner K., Kaplan K., et al. Treating insomnia improves mood states, sleep and functioning in Bipolar Disorder : A pilot randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol*, 2015 June ; 83(3) : 564-577.
195. Kripke DF., Nievergelt CM., Joo E., et al. Circadian polymorphisms associated with affective disorders. *J circadian ryhythms*, 2009, 7 : 2.
196. Jones SH., Hare DJ., Evershed K. Actigraphic assessment of circadian activity and sleep patterns in bipolar disorders. *Bipolar Disord*, 2005, 7 : 176-186.
197. Harvey. Sleep and circadian rhythms in Bipolar Disorder : Seeking synchrony, Harmony, and regulation. *Am J Psychiatry*, 2008 ; 165 :820-829.
198. Hallonquist JD, Goldberg MA, Brandes JS. Affective disorders and circadian rhythms. *Can J Psychiatry*, 1986 ; 31:259±272.
199. Borbély A., Achermann P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *J Biol Rhythms*, 1999 Dec ; 14(6) :557-68.
200. Illnerova H, Borbely AA, Wirz-Justice A and Praško J. Circadian rhythmicity: from basic science to clinical approach. In: Ambler Z,

- Nevšimalova S, and Kadaňka Z (Eds.) Clinical Neuro-physiology at the Beginning of the 21st Century. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, 2000 ; 53: 339–347.
201. Richardson GS. The human circadian system in normal and disordered sleep. *J Clin Psychiatry*, 2005 ;66 Suppl 9 :3-9. Review.
 202. Wirz-Justice A., Benedetti F., Berger M., et al. Chronotherapeutics (light and wake therapy) in affective disorders. *Psychological Medicine*, 2005, 35, 1–6.
 203. Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE. Seasonal affective disorder with summer depression and winter hypomania. *Am J Psychiatry*, 1987 ; 144: 1602–1603.
 204. DeMet E M, Chicz-DeMet A, Fleischmann J. Seasonal rhythm of platelet 3H- imipramine binding in normal controls. *Biol Psychiatry*, 1989 ; 26: 489–495.
 205. Klemfuss H. Rhythms and the pharmacology of lithium. *Pharmacol Ther*, 1992; 56:53-78.
 206. Schroder, C.M., O'Hara, R. Depression and obstructive sleep apnea (OSA). *Annals of General Psychiatry*, 2005 ; 4, 13.
 207. Kelly, Douglas, Denmark et al. The high pervalence of obstructive sleep apnea among patients with bipolar disorders. *Journal of affective disorders*, 2013 ; 151 : 54-58.
 208. Fagiolini A, Kupfer DJ, Houck PR, et al. Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry*, 2003 Jan ; 160(1) :112-7.
 209. Leboyer M, Kupfer D. Bipolar disorder : a new perspectives in health care and prevention. *J Clin Psychiatry*, 2010 Dec ; 71(12) : 1689-1695.
 210. Phelps EA. Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol*, 2004 ; 14 : 198–202.
 211. Kumar T., Jha S. Sleep deprivation impairs consolidation of cued fear memory in rats. *PLoS ONE*, 2012, (7)10 : e47042.
 212. Lettre du Collège de France n°27, Paris, Collège de France, p. 15, ISSN 1628-2329
 213. Davis CJ, Harding JW, Wright JW. REM sleep deprivation-induced deficits in the latency-to-peak induction and maintenance of long-term potentiation within the CA1 region of the hippocampus. *Brain Res*, 2003;973(2):293–297.
 214. McDermott CM, LaHoste GJ, Chen C, et al. Sleep deprivation causes behavioral, synaptic, and membrane excitability alterations in hippocampal neurons. *J Neurosci*, 2003 ; 23(29) : 9687–9695.
 215. Walker MP, Stickgold R. Sleep-dependent learning and memory consolidation. *Neuron*, 2004; 44 : 121– 133.
 216. Kleinsmith LJ, Kaplan S. Paired-associate learning as a function of arousal

- and interpolated interval. *J Exp Psychol*, 1963;65:190–193.
217. LaBar KS, Phelps EA. Arousal-mediated memory consolidation: Role of the medial temporal lobe in humans. *Psychological Science*, 1998 ; 9 : 490–493.
 218. Sharot T, Phelps EA. How arousal modulates memory: disentangling the effects of attention and retention. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 2004 ; 4 (3) : 294–306.
 219. Anderson AK, Yamaguchi Y, Grabski W, Lacka D. Emotional memories are not all created equal: evidence for selective memory enhancement. *Learn Mem*, 2006 ; 13 (6) : 711–718.
 220. Cahill L. Neurobiological mechanisms of emotionally influenced, long-term memory. *Prog Brain Res*, 2000 ; 126 : 29–37.
 221. McGaugh JL. Memory--a century of consolidation. *Science*, 2000 ; 287 (5451) : 248–251.
 222. Introini-Collison IB, Dalmaz C, McGaugh JL. Amygdala beta-noradrenergic influences on memory storage involve cholinergic activation. *Neurobiol Learn Mem*, 1996 ; 65 (1) : 57–64.
 223. Passani MB, Cangioli I, Baldi E, Bucherelli C, Mannaioni PF, Blandina P. Histamine H3 receptors mediated impairment of contextual fear conditioning and in-vivo inhibition of cholinergic transmission in the rat basolateral amygdala. *Eur J Neurosci*, 2001 ; 14 (9) : 1522–1532.
 224. Power AE, McGaugh JL. Cholinergic activation of the basolateral amygdala regulates unlearned freezing behavior in rats. *Behav Brain Res*, 2002 ; 134 (1–2) : 307–315.
 225. Schroeder JP, Packard MG. Posttraining intra-basolateral amygdala scopolamine impairs food and amphetamine-induced conditioned place preferences. *Behav Neurosci*, 2002 ; 116 (5) : 922–927.
 226. Smith C. Sleep states and learning: a review of the animal literature. *Neurosci Biobehav Rev*, 1985 ; 9 (2) : 157–168.
 227. Pearlman CA. Effect of rapid eye movement (dreaming) sleep deprivation on retention of avoidance learning in rats. Rep No 563. Rep US Nav Submar Med Cent, 1969 : 1–4.
 228. Beaulieu I, Godbout R. Spatial learning on the Morris Water Maze Test after a short term paradoxical sleep deprivation in the rat. *Brain Cogn*, 2000 ; 43 (1–3) : 27–31.
 229. Wagner U, Kashyap N, Diekelmann S, Born J. The impact of post-learning sleep vs. wakefulness on recognition memory for faces with different facial expressions. *Neurobiol Learn Mem*, 2007; 87 (4) : 679–687.
 230. Nishida M, Pearsall J, Buckner RL, Walker MP. Prefrontal theta during REM sleep enhances emotional memory. *Cereb Cortex*, 2009 ; 19 : 1158–1166.
 231. Pace-Schott E., Shepherd E., Spencer R. et al Napping promotes inter-

- session habituation to emotional stimuli. *Neurobiol Learn Mem*, 2011 January ; 95(1): 24–36
232. Vazquez J, Baghdoyan HA. Basal forebrain acetylcholine release during REM sleep is significantly greater than during waking. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2001 ; 280 (2) : R598–601.
 233. Marrosu F, Portas C, Mascia MS, Casu MA, Fa M, Giagheddu M, et al. Microdialysis measurement of cortical and hippocampal acetylcholine release during sleep-wake cycle in freely moving cats. *Brain Res*, 1995 ; 671 (2) : 329–332.
 234. Power AE. Muscarinic cholinergic contribution to memory consolidation: with attention to involvement of the basolateral amygdala. *Curr Med Chem*, 2004 ; 11 (8) : 987–996.
 235. Extrait tiré de *Journal d'Amiel*, Henri-Frederic Amiel édition Bibliobazaar, Sept 2006.
 236. Zohar D., Tzischinsky O., Epstein R. et al. The effects of sleep loss on medical residents' emotional reactions to work events: a cognitive-energy model. *Sleep*, 2005 Jan ; 28 (1) : 47-54.
 237. Huang Z, Liang P, Jia X, et al. Abnormal amygdala connectivity in patients with primary insomnia: evidence from resting state fMRI. *Eur J Radiol*, 2012 ; 81 : 1288-95.
 238. Gujar N., McDonald SA., Nishida M., et al. A role for REM sleep in recalibrating the sensitivity of the human to specific emotions. *Cerebral Cortex*, 2011 January ; 21 : 115-123.
 239. Van der Helm E., Gujar N., Walker M. Sleep deprivation impairs the accurate recognition of human emotions. *Sleep*, 2010 ; 33(3): 335-342.
 240. Levin R, Nielsen TA. Nightmares, bad dreams, and emotion dysregulation. A review and new neurocognitive model of dreaming. *Curr Dir Psychol Sci*, 2009 ; 18 : 84-88.
 241. Dagys N., McGlinchey E., Talbot L. et al. Double trouble ? The effects of sleep deprivation and chronotype on adolescent affect. *J Child Psychol Psychiatry*, 2012 June ; 53(6): 660–667.
 242. Franzen PL, Buysse DJ. Sleep disturbances and depression: risk relationships for subsequent depression and therapeutic implications. *Dialogues Clin Neurosci*, 2008 ; 10(4):473–481.
 243. Zhong X, Hilton HJ, Gates GJ, Jelic S, Stern Y, et al. Increased sympathetic and decreased parasympathetic cardiovascular modulation in normal humans with acute sleep deprivation. *J Appl Physiol*, 2005, 98: 2024–2032.
 244. Motomura U., Kitamura S., Oba K. et al. Sleep debt elicits negative emotional reaction through diminished amygdala-anterior cingulate functional connectivity. *PLoS ONE*, , 2013 ; 8(2): e56578.

245. Rosales-Lagarde A., Armony JL., Del Rio-Portilla Y et al. Enhanced emotional reactivity after selective REM sleep deprivation in humans : an fMRI study. *Front Behav Neurosci*, 2012 Jun 18; 6:25.
246. Benca R., Obermeyer W., Thisted R. et al Sleep and Psychitric disorders : a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 1992 ; 49(8) : 651-668.
247. Talbot L., Hairston I., Eidelman P., Gruber J., Harvey A. The Effect of Mood on Sleep Onset Latency and REM Sleep in Interepisode Bipolar Disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 2009, Vol. 118, No. 3, 448–458.
248. Sotres-Bayon, Bush, & LeDoux, Emotional perseveration : an update on prefrontal-amygdala interactions in fear extinction. *Learn mem*, 2004 Sep-Oct ; 11(5) :525-35.
249. Yoo S., Gujar N., Hu P. et al. The human emotional brain without sleep – a prefrontal amygdala disconnect. *Current Biology*, 2007, Vol 17 No 20.
250. Strakowski, Adler, Holland, Mills, & DelBello, Abnormal FMRI brain activation in euthymic bipolar disorder patients during a counting Stroop interference task. *Am J Psychiatry*, 2005 Sep ; 162(9) :1697-705.
251. Ochsner KN., Gross JJ., The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci*, 2005 May ;9(5) :242-9.
252. Ochsner KN., Ray RD., Robertson ER., et al. For better or for worse : neural systems supporting the cognitive down and up-regulation of negative mood. *Neuroimage*, 2004, 23(2), 483-499.
253. De Zelicourt M., Dardennes R., Verdoux H., et al. Le trouble bipolaire I en France : prévalence des épisodes maniaques et coût des hospitalisations pour ce motif. *L'encéphale* 2003, vol. 29, n°3, CAH1, pp. 248-253.
254. First, Michael B., Spitzer, Robert L et al. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Non-patient Edition. (SCID-I/NP) New York: Biometrics Research, November 2002, New York State Psychiatric Institute.
255. Atzeni T., Henry C., Minois I et al. From inhibition to activation, from emotional hyporeactivity to emotional hyperreactivity: Two pathways to discriminate mood in bipolar disorders. *Psychiatry research*, 2013 ; 209 : 50-54.
256. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*, 1999 ; 22 : 667-89.
257. Bradley V., Alattar M. Troubles du sommeil. Section XIII, troubles neurologiques.
258. Benazzi F., Bipolar II disorder is common among depressed outpatients. *Psychiatry and Cclinical neurosciences*, 1999 Oct, vol 53, issue 5, pages 607-609.

259. Benazzi F., Course and outcome of bipolar II disorder : A retrospective study. *Psy Clin N*, 2001, 55(1), pp. 67-70.
260. Cazrd F., Ferreri F. Troubles bipolaires et troubles anxieux comorbides : impact pronostique et enjeux thérapeutiques. *L'encéphale*, 2013, 39, 66-74.
261. N. Simon, M. Otto, S. Wisniewski, 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*, 2004, 161, pp. 2222-2229.
262. J. Azorin, A. Kaladjian, M. Adida, *et al.* Psychopathological correlates of lifetime anxiety comorbidity in bipolar I patients: findings from a French national cohort. *Psychopathology*, 2009 ; 42 pp. 380-386.
263. C. Henry, D. Van den Bulke, F. Bellivier, *et al.* Anxiety disorders in 318 bipolar patients: prevalence and impact on illness severity and response to mood stabilizer. *J Clin Psychiatry*, 2003 ; 64, pp. 331-335.
264. K. Boylan, P. Bieling, M. Marriott, *et al.* Impact of comorbid anxiety disorders on outcome in a cohort of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 2004 ; 65, pp. 1106-1113.
265. Etain B, Henry C, Bellivier F, et al. Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2008 ; 10 : 867-76
266. MacKinnon D, Zamoiski R. Panic comorbidity with bipolar disorder: what is the manic-panic connection. *Bipolar Disord*, 2006 ; 8 : 648-64.
267. Havermans R, Nicolson NA, Berkhof J, et al. Mood reactivity to daily events in patients with remitted bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 2010 ; 179 : 47-52.
268. Henry C., Van den Bulke D., Bellivier F., et al. Affective lability and affect intensity as core dimensions of bipolar disorders during euthymic period. *Psychiatry Research* 2008 ; 159 : 1-6.
269. Rapport d'expertise, Rapport de la consommation des Benzodiazépines en France, AFSSAPS 2012, Rédaction coordonnée par Cavalié P., Richard N
270. Steinar et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia in euthymic bipolar disorder: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2014, 15 :24.
271. Kaplan K., Harvey G. et al Behavioral treatment of insomnia in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 2013 July 1 ; 170(7) : 716-720.
272. Micoulaud Franchi JA., Geoffroy PA., Cermolacce M., et al. Do sleep abnormalities contribute to cardiovascular risk in bipolar disorders? *Encephale*, 2014 Dec ; 40 Suppl 3:S40-5.
273. Kelly T., Douglas L., Denmark L., et al. The high prevalence of obstructive sleep apnea among patients with bipolar disorders. *J Affect Disorder*, 2013 Oct ; 151(1) : 54-8.

- 274. Soreca I, Levenson J, Lotz M, et al. Sleep apnea risk and clinical correlates in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2012 Sep ; 14(6) : 672-6.
- 275. Graves LA, Heller EA, Pack AI, Abel T. Sleep deprivation selectively impairs memory consolidation for contextual fear conditioning. *Learn Mem*, 2003 ; 10(3) : 168-176.
- 276. Wirz-Justice A, Haug HJ. Diurnal variation of mood in depression : important or irrelevant ? *Biol Psychiatry*, 1993 ; 34 : 201-3.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis 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 pas 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 dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu 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 et méprisé si j'y manque.