



**HAL**  
open science

# Place des neuroleptiques atypiques dans la prise en charge des troubles bipolaires en milieu hospitalier : enquête au centre hospitalier de Saint-Egrève

Céline Paquet

► **To cite this version:**

Céline Paquet. Place des neuroleptiques atypiques dans la prise en charge des troubles bipolaires en milieu hospitalier : enquête au centre hospitalier de Saint-Egrève. Sciences pharmaceutiques. 2006. dumas-01332113

**HAL Id: dumas-01332113**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01332113>**

Submitted on 15 Jun 2016

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

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

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



2<sup>e</sup> exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2006

N° : 7055

PLACE DES NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE  
DES TROUBLES BIPOLAIRES EN MILIEU HOSPITALIER.

ENQUETE AU CENTRE HOSPITALIER DE SAINT-EGREVE

THESE  
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ETAT

**Céline PAQUET**

*[Données à caractère personnel]*

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 1<sup>er</sup> décembre 2006

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président de jury : Monsieur le Professeur Jean CALOP

Membres : Madame Magalie BAUDRANT-BOGA , docteur en pharmacie

Madame Isabelle DEBEAUCHAMP, docteur en pharmacie

Monsieur Benoît ALLENET, pharmacien maître de conférence

Madame Diane BOURDERY, docteur en médecine



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : M. le Professeur P. DEMENGE  
Vice-Doyenne : Mme A. VILLET

**PROFESSEURS DE PHARMACIE**

<b>BAKRI</b>	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
<b>BURMEISTER</b>	Wilhelm	Biophysique
<b>CALOP</b>	Jean	Pharmacie Clinique et Bio-Technique
<b>DANEL</b>	Vincent	Toxicologie
<b>DECOUT</b>	Jean-Luc	Chimie Bio-Inorganique
<b>DEMENGE</b>	Pierre	Physiologie / Pharmacologie
<b>DROUET</b>	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie
<b>FAVIER</b>	Alain	Biochimie / Biotechnologie
<b>GOULON</b>	Chantal	Biophysique
<b>GRILLOT</b>	Renée	Parasitologie
<b>LECLERC</b>	Gérard	Chimie Organique
<b>MARIOTTE</b>	Anne-Marie	Pharmacognosie
<b>PEYRIN</b>	Eric	Chimie Analytique
<b>RIBUOT</b>	Christophe	Physiologie / Pharmacologie
<b>ROUSSEL</b>	Anne-Marie	Biochimie
<b>SEIGLE-MURANDI</b>	Françoise	Botanique et Cryptogamie
<b>STEIMAN</b>	Régine	Biologie Cellulaire
<b>WOUESSIDJEWÉ</b>	Denis	Pharmacie Galénique

**PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)**

<b>CHAMPON</b>	Bernard	Pharmacie Clinique
----------------	---------	--------------------

## MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

<b>ALDEBERT</b>	Delphine	Parasitologie
<b>ALLENET</b>	Benoit	Pharmacie Clinique
<b>BARTOLI</b>	Marie-Hélène	Pharmacie Clinique et Biotechn.
<b>BOUMENDJEL</b>	Ahcène	Pharmacognosie
<b>BRETON</b>	Jean	Parasitologie
<b>CHOISNARD</b>	Luc	Pharmacotechnie et génie de la formulation
<b>DELETRAZ</b>	Martine	Droit Pharmaceutique Economie
<b>DEMEILLERS</b>	Christine	Biochimie
<b>DESIRE</b>	Jérôme	Chimie Bioorganique
<b>DIJOUX-FRANCA</b>	Marie-Geneviève	Pharmacognosie
<b>DURMORT-MEUNIER</b>	Claire	Virologie
<b>ESNAULT</b>	Danielle	Chimie Analytique
<b>FAURE</b>	Patrice	Biochimie
<b>FAURE-JOYEUX</b>	Marie	Physiologie-Pharmacologie
<b>FOUCAUD-GAMEN</b>	Jacqueline	Immunologie
<b>GEZE</b>	Annabelle	Pharmacotechnie Galénique
<b>GERMI</b>	Raphaële	Bactériologie
<b>GILLY</b>	Catherine	Chimie Thérapeutique
<b>GODIN-RIBUOT</b>	Diane	Physiologie – Pharmacologie
<b>GROSSET</b>	Catherine	Chimie Analytique
<b>GUIRAUD</b>	Pascale	Biologie Cellulaire et Génétique
<b>HININGER-FAVIER</b>	Isabelle	Biochimie
<b>KRIVOBOK</b>	Serge	Botanique – Cryptogamie
<b>MORAND</b>	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique
<b>NICOLLE</b>	Edwige	Chimie Organique / Chimie Thérapeutique
<b>PINEL</b>	Claudine	Parasitologie
<b>RAVEL</b>	Anne	Chimie Analytique
<b>RAVELET</b>	Corinne	Chimie Analytique
<b>RIONDEL</b>	Jacqueline	Physiologie - Pharmacologie
<b>SEVE</b>	Michel	Ens. Physique / Rech. Biochimie
<b>TARBOURIECH</b>	Nicolas	
<b>VANHAVERBEKE</b>	Cécile	Chimie Bio-Inorganique
<b>VILLEMAIN</b>	Danielle	Mathématiques / Informatique
<b>VILLET</b>	Annick	Chimie Analytique
<b>PROFESSEUR AGREGE (PRAG)</b>		
<b>ROUTABOUL</b>	Christel	Chimie Générale



# Serment des Apothicaire

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.



## REMERCIEMENTS

Je remercie les membres du jury,

Monsieur le Professeur Jean Calop,

Grâce votre enseignement, vous avez su me transmettre les principes et tout l'intérêt de la pharmacie clinique, qui fait du métier de pharmacien un des plus beaux métiers du monde. Je suis très fière que vous ayez accepté d'être le président de mon jury de thèse.

Madame Magalie Baudrant-Boga,

Sans vous, ce travail n'aurait jamais été possible. Merci de m'avoir fait profiter de vos connaissances et de votre pratique professionnelle, sans oublier votre dynamisme. Merci également pour vos remarques constructives quant à l'élaboration et à la finalisation de ce travail.

Madame Isabelle Debeauchamp,

Merci, de m'avoir fait partager votre expérience professionnelle tout au long de ce travail et de m'avoir encouragée dans mes démarches à chacune de mes visites au centre hospitalier de Saint-Egrève. Vos remarques pertinentes en ce qui concerne la rédaction de mon travail m'ont été très utiles.

Monsieur Benoît Allenet,

Je suis très fière que vous ayez accepté de participer à ce jury et de m'avoir fait partagé votre expérience en ce qui concerne la méthode d'élaboration de ce travail.

Madame Bourdery Diane

Merci pour votre participation à mon jury de thèse et de votre collaboration au cours de cette étude, je suis très fière que vous ayez accepté de représenter la médecine psychiatrique.

Tous les médecins qui ont participé à cette étude :

Dr Favre, Dr Balaguer, Dr Chardonnet, Dr a Bensaadi, Dr D'Anterroches, Dr Giraud, Dr Pouilles.

L'ensemble des équipes soignantes des différentes unités qui ont participé à cette étude.

Merci à tous mes proches,

À Manu,

Tu as toujours été là pour moi, et tous mes remerciements ne sauront égaler tout ce que tu m'as apporté au cours de ces dernières années. Merci d'avoir toujours cru en moi et d'avoir été si patient. Grâce à toi, j'ai appris à être plus forte.  
Merci de me rendre aussi heureuse.

À mes parents,

Vous avez toujours été là pour moi et n'avez jamais cessé de croire en moi. Vous m'avez aidée à être plus forte, ne pas me laisser abattre dans les moments difficiles. Merci de m'avoir soutenue durant toutes ces années.

À mes sœurs, Lili et Didi,

Vous avez su me remonter le moral dans les moments difficiles. Je serai également toujours là pour vous.

À mes grands parents, pépé Momo, mémé maimaine, et mémé Yvonne,

Vous avez toujours été là pour moi. Merci d'avoir toujours cru en moi.

À mes beaux parents, Michèle et Jacky,

Vous avez également toujours été là pour moi et je vous en remercie du plus profond de mon cœur. Merci pour tout.

À tous mes amis,

Eric, Willy et laurène, Anthony, Thomas, Steph et seb  
Céline B, Céline S, Jess, Mimi, Aurélie, Elsa, Caro, Audrey, Bergie  
Laurie et Benoît,  
Blandine et Julien et leur petit bout de choux,

À toute ma famille.

A toute l'équipe de la Pharmacie Berger

# TABLES DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b>	5
<b>LES TROUBLES BIPOLAIRES</b>	8
1. Historique	8
2. Définition et Classification	10
3. Epidémiologie	12
3.1 Prévalence	12
3.2 Sexe ratio	14
3.3 Age de début	14
3.4 Retentissement social et conséquences médico-économiques	15
3.5 Facteurs génétiques et environnementaux	16
4. Signes cliniques	17
4.1 L'épisode dépressif	17
4.2 L'épisode maniaque	18
4.3 L'hypomanie	18
4.4 Les états mixtes	19
4.5 La cyclothymie	19
5. Les comorbidités	19
5.1 Les troubles anxieux et trouble panique	20
5.2 Les troubles du contrôle des impulsions	21
5.3 Le trouble obsessionnel compulsif	22
5.4 Les troubles de la personnalité	22
5.5 Les addictions	22
5.6 Le suicide	23
6. Les recommandations de pratique clinique	24
6.1 Le consensus américain (1996)	25
6.2 Rapport de consensus du Texas de 2000	26
6.2.1 Recommandations pour la prise en charge de la manie/hypomanie	26

6.2.2	Recommandations pour la prise en charge des symptômes dépressifs	29
6.3	American Psychiatric Practice (APA)Guideline (2002)	31
6.3.1	Recommandations pour la prise en charge de l'épisode maniaque ou mixte.	31
6.3.2	Recommandations pour la prise en charge des symptômes dépressifs.	32
6.4	Recommandations de la British Association for Psychopharmacology (2004).	33
6.4.1	Recommandations pour la prise en charge des symptômes maniaques ou mixtes	33
6.4.2	Recommandations pour la prise en charge des symptômes dépressifs	34
6.4.3	Choix du traitement au long cours	34
6.5	Recommandations de mai 2004	35
7.	Les traitements	38
7.1	Les traitements pharmacologiques	38
7.1.1	Le lithium (Téralithe® et Neurolithium®)	38
7.1.2	L'olanzapine =Zyprexa®	39
7.1.3	La rispéridone =Risperdal®	43
7.1.4	Comparaison de la rispéridone et de l'olanzapine	45
7.1.5	La clozapine =Léponex®	45
7.1.6	Comparaison entre la clozapine, l'olanzapine et la rispéridone	45
7.1.7	Le valproate de sodium	46
7.1.8	La carbamazépine = Tégréto®	47
7.1.9	Situations cliniques influençant le traitement	47
7.2	Les médicaments ne suffisent pas...	49

**PLACE DES NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES DANS LA PRISE EN  
CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES.**

<b>Enquête prospective au centre hospitalier de Saint- Egrève.</b>	<b>51</b>
1. Méthodologie	51
2. Résultats	53
2.1 Données socio-démographiques	54
2.1.1 Age et sexe des patients	54
2.1.2 La situation professionnelle	55
2.1.3 Le niveau d'étude	56
2.1.4 La situation familiale	57
2.1.5 Age d'apparition des troubles psychiatriques	57
2.1.6 Délai entre apparition des troubles psychiatriques et diagnostic de troubles bipolaires	58
2.1.7 Type d'hospitalisation	59
2.1.8 Motif d'hospitalisation	59
2.1.9 Les comorbidités	60
2.2 Place des neuroleptiques atypiques dans la prise en charge des troubles bipolaires.	61
2.2.1 Place des différentes classes de molécules	61
2.2.2 Place de chaque molécule	62
2.2.3 Utilisation des neuroleptiques seuls ou associés	63
2.2.4 Association thymorégulateurs/neuroleptiques atypiques	64
2.2.5 Les effets indésirables	67
2.2.6 Autres traitements prescrits chez les patients bipolaires	67
3. Discussion	69
3 .1 Données socio-démographiques	69
3.1.1 Age et sexe des patients	69
3.1.2 La situation socio-professionnelle et familiale	69
3.1.3 Age d'apparition des troubles psychiatriques	70
3.1.4 Délai entre l'apparition des troubles psychiatriques et le diagnosite de troubles bipolaires	70
3.1.5 Type et motif d'hospitalisation	71
3.1.6 Comorbidités	71

3.2 Place des neuroleptiques atypiques dans la prise en charge des troubles bipolaires.	72
3.2.1 Place des différentes classes de molécules et modalités de prescriptions des neuroleptiques atypiques.	72
3.2.2 La tolérance des neuroleptiques atypiques	75
3.2.3 Les traitements associés aux neuroleptiques atypiques.	75
3.2.4 Le respect des autorisations de mise sur le marché	77
3.3 Les limites	77
3.4 Les perspectives thérapeutique	78
<b>CONCLUSION</b>	<b>81</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>84</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>90</b>

## INTRODUCTION

Les troubles bipolaires, antérieurement dénommés psychose maniaco-dépressive ou PMD représentent, pour les patients, un handicap majeur de part l'ampleur des conséquences sanitaires et sociales engendrées. Ils font partie des troubles de l'humeur et s'expriment par une alternance de phases dépressives et maniaques plus ou moins prononcées.

Ces dernières années, un regain d'intérêt vis-à-vis des troubles bipolaires s'est manifesté suite à l'évolution de différents facteurs.

D'une part, de nouvelles conceptions nosologiques sont venues élargir le champ des troubles de l'humeur au point désormais de parler de « spectre bipolaire ».

D'autre part, les progrès thérapeutiques réalisés ces dernières années offrent non seulement des alternatives au lithium, mais aussi des stratégies thérapeutiques spécifiques, selon la catégorie du trouble bipolaire.

Enfin, l'épidémiologie insiste depuis peu sur l'important sous repérage des troubles bipolaires de l'humeur soulignant leur fréquente évolution péjorative liée au non accès à des thérapeutiques efficaces ou à des prescriptions inadaptées. En effet, 8 à 10 ans s'écoulent en moyenne entre les premiers symptômes et le premier traitement thymorégulateur. De plus, l'important coût humain, social et médico-économique est à prendre en compte. La précocité du diagnostic constitue un enjeu majeur : elle conditionne le pronostic de la maladie et, plus particulièrement, la qualité de la réponse au traitement.

Le clinicien doit prêter une attention particulière au repérage des formes atténuées et sub-syndromiques. De plus, la prévention du risque suicidaire nécessite une recherche systématique des facteurs de risque.

Cette pathologie requiert dans sa prise en charge, la prescription de thymorégulateurs.

Le stabilisateur de l'humeur « idéal » devrait permettre de traiter les épisodes maniaques, dépressifs et prévenir les rechutes aussi bien maniaques que dépressives, mais aussi assurer le traitement des cycles rapides, des états mixtes et posséder un effet préventif sur les tentatives de suicide. Une telle médication n'est pas disponible à ce jour, ce qui nécessite fréquemment le recours à une combinaison de 2 ou 3 traitements stabilisateurs de l'humeur pour obtenir une réponse satisfaisante au traitement.

Le lithium constitue une thérapeutique efficace et est très souvent utilisé chez les patients présentant une manie franche, ainsi qu'en prévention des épisodes maniaques. Il est connu pour avoir un effet sur le risque suicidaire, alors que peu de données l'ont confirmé pour le valproate de sodium et la carbamazépine. Ces thérapeutiques sont plus efficaces que le lithium dans les états mixtes, les cycles rapides et lors d'associations avec la prise de substances addictives. Cependant, pour certains patients résistants à une monothérapie, ou une bithérapie de thymorégulateurs, une prescription de neuroleptique en monothérapie ou associé à un thymorégulateur peut être envisagée aussi bien dans la phase aiguë que dans la prise en charge au long cours.

Les neuroleptiques classiques sont utilisés depuis plus de 40 ans en association au lithium.

En effet, les neuroleptiques classiques, dont l'halopéridol est le plus connu, sont très souvent utilisés dans la prise en charge des troubles bipolaires et peuvent rapidement diminuer les symptômes de la manie. Ils sont souvent utilisés en association avec le lithium dans le cadre des symptômes psychotiques sévères et les phases d'excitation aiguës lors des épisodes maniaques. De nombreux patients sont traités pendant de longues périodes par des neuroleptiques classiques, même si le risque d'apparition de dyskinésies tardives est élevé.

L'ensemble des effets indésirables dus aux neuroleptiques classiques peut induire une mauvaise observance des patients. Les neuroleptiques atypiques, présentant moins d'effets

indésirables, semblent constituer une alternative intéressante. Différentes études ont montré leur efficacité dans la prise en charge des troubles bipolaires.

Une étude menée en France sur 137 patients diagnostiqués bipolaires et hospitalisés entre janvier 1998 et juin 1999, a analysé les traitements prescrits durant les 3 mois suivant l'hospitalisation. Cette étude a montré que 30 % des patients étaient sous neuroleptiques atypiques contre 79 % sous neuroleptiques classiques.

Ce travail pose la question de la place des neuroleptiques atypiques dans la prise en charge des patients bipolaire en 2005.

Une étude prospective réalisée au centre hospitalier de Saint-Égrève auprès de patients bipolaires hospitalisés a été envisagée afin d'obtenir une « photographie » de la prise en charge médicamenteuse des troubles bipolaires en milieu hospitalier. Les modalités d'utilisation des neuroleptiques atypiques, seuls ou en association à d'autres thymorégulateurs, la ou les coprescription(s) les plus fréquentes et l'observation des effets indésirables retrouvés sont les axes de recherche de ce travail.

# LES TROUBLES BIPOLAIRES

## 1. HISTORIQUE :

La première intuition d'un lien entre manie et mélancolie provient d'Arétée de Cappadoce (IIe siècle après JC) <sup>1</sup>.

Cependant, on retrouve les premières traces de la manie et de la dépression bien avant l'ère chrétienne, à l'époque d'Hippocrate, au fondement même de la médecine.

C'est un médecin Romain, Celse, qui décrit le premier les signes de dépression majeure comme la mélancolie.

C'est dans le Dictionnaire Universel de Médecine, de James, paru en France en 1746, que l'on retrouve les principaux éléments de la psychose maniaco-dépressive du siècle suivant.

Au début du 19<sup>ème</sup> siècle, la folie, alors appelée aliénation mentale, est considérée comme une maladie unique regroupant plusieurs espèces : la manie, la mélancolie, la démence et l'idiotisme.

En 1854, à l'Académie de médecine, Baillarger, expose comme une découverte, une pathologie nommée « la folie à double forme : genre de folie caractérisée par deux périodes régulières, l'une de dépression, l'autre d'excitation. »

Dans le même temps, Jean-Pierre Falret publie un mémoire sur la folie circulaire, forme de maladie mentale caractérisée par la reproduction successive et régulière de l'état maniaque, de l'état mélancolique et d'un intervalle lucide plus ou moins prolongé.

Son fils décrira plus tard la folie à formes alternes, où il distingue formes à courtes périodes et formes à longues périodes en fonction de la durée de l'intervalle libre.

En 1882, Magnan, définit enfin la folie intermittente : « espèce pathologique se traduisant par la répétition d'accès maniaques ou mélancoliques, isolés ou combinés de diverses manières,

mais présentant toujours une évolution, une marche et des caractères généraux communs. ». Elle regroupe la folie circulaire, la folie à double forme et la folie alterne.

En 1899, Kraepelin utilise le terme de « Folie maniaco-dépressive » se caractérisant par une évolution spontanée, un caractère endogène et héréditaire, donc peu influencée par les facteurs extérieurs.

En 1907, deux médecins, Demy et Camus introduisent le terme de « psychose maniaco-dépressive » (PMD). Le terme psychose remplace alors celui de folie traduisant trois états de fait : 1- ce trouble est purement endogène ; 2- la vie psychique est totalement envahie ; 3- il existe un déni des troubles de la part de celui qui en est atteint. L'association « maniaco-dépressive » permet de bien insister sur la continuité entre la manie et la dépression. Ainsi, la PMD semble marquer la fin définitive de l'existence de la manie et de la mélancolie en tant qu'entités séparées et autonomes.

Dans les années d'après guerre, la PMD sera subdivisée en affection monopolaire, caractérisée par la dépression, et en affection bipolaire ou PMD bipolaire, selon la présence ou non d'un épisode maniaque.

Pendant quelques années encore, les patients considérés comme bipolaires ont été ceux ayant présenté un accès maniaque franc et ayant nécessité une hospitalisation.

Ensuite, le concept de bipolarité est devenu plus vaste et plus hétérogène, la notion de spectre bipolaire apparaît alors, recouvrant les troubles bipolaires I et II, ainsi que le trouble cyclothymique. Ce concept va encore s'élargir, pour aboutir à la classification actuelle.

## 2. DEFINITION ET CLASSIFICATION:

Les troubles bipolaires sont caractérisés par la survenue généralement répétée d'épisodes dépressifs, maniaques, hypomanes ou mixtes, séparés par des périodes au cours desquelles les sujets sont a priori indemnes de dysfonctionnement psychique majeur <sup>2</sup>.

La phase maniaque s'accompagne fréquemment de troubles du comportement qui ont des conséquences majeures sur l'insertion du sujet et qui peuvent conduire à des poursuites judiciaires.

La phase dépressive est à l'origine d'un état de souffrance, pour le sujet et l'entourage, d'une perte d'activité, d'un risque majeur de désinsertion et surtout d'un pourcentage élevé de conduites suicidaires et de suicide.

Les troubles bipolaires sont caractérisés par une vulnérabilité à présenter des fluctuations de l'humeur de manière récurrente. Les caractéristiques des accès et leur évolution dans le temps permettent de distinguer plusieurs formes cliniques répondant à la classification suivante (*tableau 1*) <sup>3</sup>.

Bipolaire I	Episode maniaque +/- épisode dépressif majeur
Bipolaire II	Episode dépressif majeur + hypomanie spontanée
Bipolaire III	Episode dépressif majeur + hypomanie induite
Bipolaire IV	Episode dépressif majeur + Antécédent familial positif
Bipolaire V	Cyclothymie

*Tableau 1 : Le spectre des troubles bipolaires*

- La bipolarité classique ou trouble bipolaire de type I :

Elle recouvre la psychose maniaco-dépressive.

La condition nécessaire et suffisante du diagnostic est l'existence d'au moins 1 épisode maniaque franc sur la vie entière du patient pouvant être l'épisode actuel.

A cet épisode maniaque peuvent s'associer :

- 1 ou des épisode(s) dépressif(s) d'intensité variable,
- 1 ou des épisodes maniaques ou une hypomanie,
- la coexistence de symptômes ayant une polarité opposée, c'est à dire maniaque et dépressive. Le diagnostic positif de ce trouble est difficile, ce qui peut expliquer le retard de prise en charge qui varie de 8 à 10 ans. Ce type de trouble bipolaire est le plus fréquent : Plus du tiers des troubles bipolaires sont potentiellement mixtes <sup>4</sup>.

- Le trouble bipolaire de type II :

Il s'agit d'un état dépressif majeur associé à des phases hypomaniaques spontanées.

Ils sont souvent mal diagnostiqués, car les épisodes hypomaniaques sont difficiles à repérer à l'examen. De plus, devant des signes cliniques non spécifiques, il n'est pas toujours simple de d'évoquer un diagnostic de trouble bipolaire.

De par l'expression des troubles bipolaires de type II, une fréquence élevée de divorces, de séparations est retrouvée dans cette population. De plus, des difficultés à la fois scolaires et professionnelles, des comportements antisociaux et de fréquents abus d'alcool et de drogues sont décrits chez les patients bipolaires de type II.

- Le trouble bipolaire de type III :

Ce diagnostic repose sur l'existence d'un état dépressif majeur associé à des phases hypomaniaques induites par les anti-dépresseurs.

#### - Le trouble bipolaire de type IV :

Dans ce cas, l'état dépressif majeur est associé à des antécédents familiaux de trouble bipolaire ou à un tempérament hyperthymique.

#### - Le trouble bipolaire de type V ou cyclothymie :

Il constitue une représentation atténuée d'une alternance de manifestations hypomaniaques et dépressives d'intensité modérée.

Les symptômes prédominants sont l'humeur irritable et le « tempérament hyperthymique », caractérisé par une extravagance dans le domaine financier, des changements répétés dans le cadre de la vie professionnelle ou de la vie amoureuse, des déménagements fréquents et une consommation excessive d'alcool et de drogue. La léthargie alterne avec l'euphorie. Ce sont des personnes chaleureuses, extraverties, optimistes et exubérantes qui cherchent des contacts sociaux et affectifs, débordent de projets, et qui ont souvent trop confiance en elles<sup>8</sup>.

### 3. EPIDEMIOLOGIE

Les troubles bipolaires sont fréquents, responsables d'une surmortalité, et coûteux pour le sujet qui en souffre, mais également pour sa famille et la société.

#### 3.1 Prévalence :

En population générale, la prévalence des troubles bipolaires se situe entre 0,3 % et 5,1 % suivant les pays, 1,5 % pour l'Amérique du nord et l'Europe<sup>2</sup>.

En un peu plus de 2 décennies, le monolithe « maniaco-dépressif », né au début des années 1900 s'est effacé au profit d'un ensemble de « Trouble Bipolaire »<sup>3</sup>.

L'épidémiologie des troubles bipolaires a en effet longtemps été restreinte à celle de l'ancienne psychose maniaco-dépressive, caractérisée par la succession dans le temps de récurrences dépressives et maniaques et rebaptisée aujourd'hui trouble bipolaire de type I.

Son taux de prévalence était de 1% et 19% des patients maniaco-dépressifs décédaient par suicide. Ce taux augmente significativement dès l'instant où l'on élargit la définition aux formes bipolaires de type 2 et aux symptômes maniaques et hypomaniaques subsyndromiques<sup>4</sup>.

En effet, on considère actuellement les épisodes bipolaires à symptomatologie franche, classique et complète comme les 2 pôles extrêmes d'un continuum de troubles dont les manifestations cliniques sont en fait très diversifiées et qui correspond à un véritable « spectre bipolaire » (*Tableau 1*).

La principale conséquence de cette évolution nosographique est donc une extension considérable du diagnostic du trouble bipolaire. Dans cette conception, la prévalence des troubles bipolaires est ainsi comprise entre 5 et 8% selon les auteurs, contrastant nettement avec la fréquence classiquement exprimée de 1% environ pour la psychose maniaco-dépressive. Par ailleurs, le rapport trouble bipolaire/trouble dépressif unipolaire avoisine 1, ce qui revient à dire que, en pratique, 1 trouble de l'humeur d'allure dépressive sur 2 appartient à la maladie bipolaire<sup>3</sup>.

Une étude multicentrique française réalisée sur un échantillon national de patients présentant un épisode dépressif majeur (EDM) au sens du DSM IV a mis en évidence l'importance du sous repérage des formes bipolaires par rapport au trouble unipolaire. Les patients ont suivi deux visites, une pour la sélection des EDM et l'autre pour la recherche de la bipolarité atténuée. Le trouble bipolaire II qui était de 21,7 % à la première visite, a pratiquement doublé (39,8 %) après la recherche systématique de l'hypomanie à la deuxième visite<sup>6</sup>.

De nombreuses formes ne sont en effet pas repérées et ce sous repérage est lié à la fréquence des formes atténuées et sub-syndromiques, aux conséquences pourtant tout aussi péjoratives, à un diagnostic le plus souvent rétrospectif, difficile à effectuer pour les médecins et au fait que le caractère morbide du trouble n'est pas toujours perçu par le patient et son entourage.

### 3.2 Sexe ratio :

Contrairement aux autres troubles de l'humeur (en défaveur des femmes), le sexe ratio est de 1 en ce qui concerne les troubles bipolaires, mais des différences entre les deux sexes sont observées pour différents critères : l'âge de début, le caractère évolutif, la présentation clinique et la réponse au traitement.

Le premier épisode maniaque et le premier épisode dépressif surviennent en moyenne 3 à 5 ans plus tard chez les femmes que chez les hommes.

Les femmes font plus d'épisodes dépressifs et pâtissent d'un retard diagnostique en moyenne de 2 ans par rapport aux hommes <sup>7</sup>.

### 3.3 Age de début :

Le début des troubles se situe à la fin de l'adolescence et au début de l'âge adulte (leur apparition plus tardive doit faire rechercher une cause organique). Le trouble bipolaire est une affection chronique du sujet jeune, l'âge moyen de début se situant aux alentours de 20 ans <sup>4</sup>.

Des études récentes ont permis de distinguer 3 groupes de patients bipolaires en fonction de l'âge de début des troubles : avant 20 ans (précoce), autour de 30 ans et au delà de 45 ans (tardif).

Les troubles bipolaires à début précoce seraient de moins bon pronostic, avec des épisodes plus sévères, une réponse moins bonne aux thymorégulateurs, des comportements suicidaires plus fréquents et une évolution d'installation chronique.

De plus, des études ont mis en évidence une association entre un risque familial accru aux troubles de l'humeur et un âge d'entrée dans la maladie précoce <sup>8</sup>.

### 3.4 Retentissement social et conséquences médico-économiques:

Les troubles bipolaires constituent une pathologie handicapante, classée au 6<sup>ème</sup> rang parmi les 10 maladies les plus handicapantes dans les pays industrialisés selon l’OMS. De plus, elle est potentiellement grave du fait des risques de suicide, de comportements dangereux, de désinsertion socioprofessionnelle et familiale et de comportements violents <sup>8</sup>.

Cette pathologie semble cependant paradoxale. En effet, elle a permis la réussite de grands hommes, en contribuant à leur génie, à leur créativité ou à leur sensibilité. On peut citer notamment parmi eux : Alexandre le Grand, Honoré de Balzac, Napoléon Bonaparte, Winston Churchill <sup>9</sup>.

L’impact social et professionnel du trouble bipolaire est considérable : 57 à 73 % des patients bipolaires divorcent ; le taux de chômage dans cette population est de 30% ; la fréquence des handicaps scolaire et/ou professionnel est élevée (arrêts de travail, mutations, licenciement ou changement de carrière) et 55 % des patients bipolaires rencontrent des difficultés financières <sup>10, 11</sup>.

Les troubles bipolaires sont à l’origine d’importantes conséquences psychosociales, affectant les patients non seulement dans leur relation avec leur conjoint, leurs enfants et les autres membres de leur famille mais aussi dans leurs occupations quotidiennes y compris dans leur travail, et ceci même pendant les périodes d’euthymie <sup>12</sup>.

En France, on évalue le coût des troubles bipolaires (direct et indirect) à 10 milliards d’euros par an (chiffre incluant les troubles unipolaires), par extrapolation à partir des données internationales : le coût moyen pour un patient en décompensation maniaque étant évalué à 22 297 euros en 3 mois <sup>13</sup>.

### 3.5 Facteurs génétiques et environnementaux :

Auparavant, cette pathologie était considérée comme exclusivement d'origine endogène, mais en réalité, il s'agit d'une affection multidéterminée. En effet, il existe une vulnérabilité génétique mais des facteurs environnementaux sont généralement nécessaires pour déclencher la survenue de la pathologie sur ce terrain génétique.

Le risque de développer un trouble bipolaire chez un apparenté du 1<sup>er</sup> degré de patient bipolaire est de 10,3 % en 1989, alors que la prévalence des troubles bipolaires dans la population générale est évaluée à 1,5 %<sup>14</sup>.

Les études de jumeaux, effectuées entre jumeaux monozygotes (100 % du génome en commun) et les jumeaux dizygotes (50 % du génome en commun) montrent de façon constante une concordance (probabilité que les 2 jumeaux aient la même pathologie) plus importante chez les monozygotes (67%) que chez les dizygotes (19%) en ce qui concerne les troubles bipolaires. Cependant elle n'est jamais de 100%, démontrant ainsi que le déterminisme n'est pas purement génétique<sup>15</sup>.

Les études d'adoption ont également montré l'implication de facteurs génétiques en observant une plus grande fréquence de troubles de l'humeur chez les parents biologiques (31%), comparés aux parents adoptifs (12%) des sujets adoptés ayant un trouble bipolaire<sup>15</sup>.

Ceci montre clairement que les troubles bipolaires résultent à la fois de l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux.

Des études récentes ont montré l'impact potentiel d'évènements de vie traumatiques précoces sur le déterminisme ou la gravité des troubles bipolaires<sup>9</sup>.

De nombreux facteurs environnementaux au cours de la vie sont de possibles déclencheurs de la maladie ou de la récurrence des épisodes :

- des facteurs de stress positifs : mariages, naissances ;
- des facteurs de stress négatifs : deuils, pertes, ruptures sentimentales, cassures

des rythmes sociaux comme une rupture dans le rythme de sommeil lié souvent à un surcroît d'activité professionnelle, certains médicaments antidépresseurs non associés à un thymorégulateur, des produits illicites : psychostimulants, cannabis, alcool peuvent déstabiliser l'état émotionnel d'un sujet et donc déclencher un épisode thymique.

Dans 30% des cas, les troubles débutent dans le mois suivant un épisode stressant : problème professionnel, financier, juridique, difficultés conjugales, relationnelles, situation de harcèlement, surmenage, agression <sup>10</sup>.

#### 4. SIGNES CLINIQUES :

Le diagnostic de trouble bipolaire intègre l'association de 2 types de données:

- des données transversales qui incluent le recueil des éléments symptomatiques permettant d'évoquer le diagnostic : les symptômes dépressifs, maniaques ou hypomaniaques (symptomatologie regroupée en épisode affectif),
- des données longitudinales incluant la recherche d'éléments biographiques pertinents permettant de confirmer le diagnostic <sup>3</sup>.

##### 4.1 L'épisode dépressif

Il peut se manifester par des troubles du sommeil, des troubles du comportement alimentaire, des difficultés à se concentrer ou à prendre des décisions, le ralentissement ou l'agitation, la perte de l'estime de soi, le pessimisme, la culpabilité, la perte d'énergie ou la fatigue, des pensées suicidaires ou des idées noires, des troubles physiques (douleur, troubles digestifs).

Cet épisode est dominé par le sentiment d'incapacité, d'inutilité, de culpabilité et d'incurabilité.

#### 4.2 L'épisode maniaque

Il peut se manifester par l'euphorie ou l'irritabilité, un besoin de sommeil réduit, un débit très rapide de la parole, la fuite des idées, la distraction, un sentiment de pouvoir, de toute puissance, de grandeur, des troubles du jugement, des dépenses d'argent inconsidérées, une hyperactivité sexuelle, des projets sans limites, des activités inhabituelles.

#### 4.3 L'hypomanie

Elle constitue dans la population générale, le trouble de l'humeur le plus fréquent (3,4 à 4,4 %) en dehors de la dépression majeure unipolaire (8%)<sup>3</sup>. Pourtant, les patients ne consultent jamais durant cette phase, pas plus qu'ils ne s'en plaignent spontanément pour la simple raison que l'hypomanie est souvent vécue comme socialement avantageuse et donc non pathologique.

Cet état comporte schématiquement : une humeur joviale, une hyperactivité, et une apparente facilitation intellectuelle qui s'opposent même parfois aux difficultés caractérielles habituelles (manque de confiance en soi, timidité, pessimisme...). Cependant, chaque médaille a son revers, et l'aspect délétère de l'hypomanie ne doit jamais être négligé. En effet, les troubles du caractère tels que l'impatience, l'agressivité et l'irritabilité peuvent entraîner des difficultés relationnelles. Mais on peut retrouver également des troubles intellectuels et mnésiques secondaires à une attention et une concentration diminuées, ainsi qu'une altération du jugement provoquant l'apparition de conduites déraisonnables.

Il est à noter également que l'hypomanie est, selon de nombreux travaux, fréquemment associée à la dépendance et aux abus d'alcool et de toxiques, et à un risque suicidaire élevé. Tout ceci étant d'autant plus grave que les troubles sont déniés !<sup>3</sup>.

#### 4.4 Les états mixtes :

Théoriquement, syndrome dépressif et maniaque s'excluent mutuellement. Cependant, l'association des symptômes dépressifs et maniaques est très fréquente, puisqu'ils représentent 30 à 40 % de la totalité des épisodes. Selon le tableau clinique, on évoque une manie dysphorique (syndrome maniaque auquel s'ajoute quelques symptômes dépressifs) ou bien une dépression mixte dans le cas inverse <sup>3</sup>.

#### 4.5 La cyclothymie :

C'est une succession, sur une durée minimale de 2 ans, de périodes hypomanes et dépressives, sans que les critères des épisodes majeurs soient pour autant réunis <sup>3</sup>. Comme l'hypomanie, la cyclothymie n'est pas étiquetée en tant que telle et les sujets présentant ce trouble sont diagnostiqués le plus souvent comme présentant des perturbations du caractère ou des troubles de la personnalité : antisociale, borderline ou limite ou narcissique.

### 5. LES COMORBIDITES :

Depuis quelques années des études cliniques et épidémiologiques mettent en évidence un taux élevé chez les patients de troubles comorbides associés aux troubles bipolaires.

Des données récentes suggèrent que ce taux s'élève à 65%, dont 42% de troubles anxieux, 42% d'usage de substances addictives et 9,5% de troubles du comportement alimentaire. On retrouve aussi associé, le trouble obsessionnel compulsif, les troubles du contrôle des impulsions et les troubles de la personnalité <sup>16</sup>.

Dans le trouble bipolaire, la comorbidité est associée à un début plus précoce de la maladie, à une accélération des cycles et à une plus grande sévérité des épisodes, ayant pour conséquence un accroissement de la sévérité de la maladie et un pronostic défavorable.

Le trouble bipolaire est plus souvent primaire que secondaire au trouble comorbide. L'apparition d'un trouble morbide peut parfois être analysée comme une tentative par le sujet de réguler son comportement ou de soulager un symptôme <sup>17</sup>.

De plus, l'existence d'une comorbidité, de troubles de la personnalité sous jacents (trouble borderline et personnalité antisociale), constituent des facteurs de gravité et de résistance thérapeutique.

### 5.1 Les troubles anxieux et le trouble panique

Les troubles anxieux sont fréquemment associés aux troubles bipolaires. En effet le taux de troubles anxieux parmi les patients atteints de trouble bipolaire est compris entre 16 et 42 % <sup>18</sup>. Les possibilités thérapeutiques sont les antidépresseurs et les psychothérapies, notamment cognitivo-comportementales. Cependant, les antidépresseurs peuvent aggraver l'évolution d'un trouble bipolaire en induisant un virage maniaque, hypomaniaque ou mixte, ou en induisant une accélération des cycles, c'est pourquoi il est conseillé d'obtenir une stabilisation correcte de l'humeur avant de les utiliser pour traiter les symptômes anxieux résiduels. L'utilisation des antidépresseurs est uniquement envisagée associée à un thymorégulateur. Quand leur utilisation est nécessaire, les antidépresseurs à prescrire sont les ISRS, car ils entraînent moins de virages de l'humeur que les antidépresseurs tricycliques <sup>17</sup>.

En ce qui concerne le trouble panique, 10 à 33 % des patients atteints de trouble bipolaire expriment ce trouble. Il est plus facile à diagnostiquer que les autres anxieux <sup>18</sup>.

## 5.2 Les troubles du contrôle des impulsions

- L'impulsivité :

Les patients ayant un trouble bipolaire sont plus impulsifs, ce qui les expose à des tentatives de suicide plus fréquentes et plus graves. De plus, cette impulsivité est présente à toutes les phases de la maladie et pourrait constituer un trait de caractère fortement lié à la bipolarité<sup>5</sup>.

- Les achats compulsifs :

Les achats incontrôlés constituent l'une des expressions comportementales les plus spectaculaires de la désinhibition pulsionnelle et du sentiment de toute puissance de l'accès maniaque. Le patient maniaque est persuadé que ses ressources sont inépuisables. Même s'il se trouve dans une situation financière difficile, la perception mégalomane de son état, de ses possibilités et de ses talents l'incite à s'engager dans des investissements les plus hasardeux. Ses achats se font dans un état d'agitation et d'irritabilité extrêmes, sans hésitation ni réflexion.

Les conséquences médico-légales parfois graves (endettement, crédits multipliés, chèque sans provision, vente inadaptées de biens...) imposent souvent une hospitalisation en urgence<sup>5</sup>.

- Les jeux d'argent pathologiques :

La symptomatologie maniaque et la désinhibition qui l'accompagne peuvent déterminer une conduite de jeu d'argent pathologique. Même quand il perd, le patient joue de plus en plus souvent et acquiert une technique de jeu qu'il considère comme infaillible. Il se croit protégé ou soutenu par la chance, le destin, le hasard<sup>5</sup>.

Les troubles du contrôle des impulsions comporte également le trouble explosif intermittent, la kleptomanie, la pyromanie et la trichotillomanie<sup>17, 19-21</sup> (*annexe 2*).

### 5.3 Le trouble obsessionnel compulsif (annexe 2) :

Il semble particulièrement associé à des formes atténuées de bipolarité : hypomanie typique, hypomanie brève récurrente, cyclothymie. Il serait 2 fois plus fréquent dans le trouble bipolaire (21%) que dans le trouble unipolaire (12%)<sup>18</sup>.

### 5.4 Les troubles de la personnalité

Ils sont évoqués quand les traits de caractères et les attitudes habituelles d'un sujet sont rigides, inadaptées, et qu'ils sont responsables soit d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel, soit d'une souffrance subjective.

### 5.5 Les addictions :

Les troubles bipolaires s'accompagnent très souvent d'abus et de dépendance aux substances psychoactives. Parmi elles, l'alcool est de loin majoritaire, mais d'autres substances comme la cocaïne, les amphétamines, les opiacés et le cannabis représentent également un problème majeur en terme de diagnostic et de prise en charge. Une étude épidémiologique récente retrouve 46% d'abus ou de dépendance à l'alcool chez les patients bipolaires contre 13% dans la population générale, et 41% d'abus ou de dépendance aux drogues contre 6% dans la population générale<sup>12</sup>.

Le trouble bipolaire s'associe à une consommation aigue d'alcool, notamment lors des épisodes maniaques du fait d'un niveau élevé de recherche de danger et d'aventure, de recherche d'expériences et de désinhibition. Cette association est également retrouvée dans le cas de cyclothymie et de l'hyperthymie<sup>17</sup>. L'alcoolisme chronique serait, quant à lui, surtout caractéristique du trouble unipolaire. L'alcool est utilisé surtout chez le jeune comme une sorte d'automédication vis-à-vis de l'instabilité de l'humeur. Il est également utilisé pour lutter contre l'insomnie et l'anxiété caractéristiques des 2 phases, dépressive et maniaque, mais aussi en tant que stimulant pour augmenter l'énergie et les performances sexuelles,

associées à l'hypomanie. Même si l'alcoolisme chronique semble moins fréquent que l'abus d'alcool chez les patients bipolaires, sa prévalence reste élevée. Des études retrouvent un taux d'abus d'alcool de 46% et un taux de dépendance à l'alcool de 39%. Parmi les patients bipolaires, la proportion d'hommes alcooliques est supérieure à celle des femmes comme dans la population générale <sup>23</sup>.

Chez les patients ayant un trouble bipolaire et un alcoolisme, le trouble thymique apparaît habituellement plus tôt et les états mixtes sont plus fréquents.

En ce qui concerne la prise de cannabis, elle peut être recherchée, dans un premier temps, pour canaliser une hyperactivité émotionnelle. Cependant, une aggravation des fluctuations d'humeur peut apparaître et est souvent à l'origine de phénomènes psychotiques <sup>19</sup>. La consommation de drogues est associée à une rémission moins fréquente et plus lente, une augmentation du risque suicidaire et un pronostic péjoratif.

L'abus de substances au cours du trouble bipolaire serait un facteur de mauvaise observance du traitement et un facteur de mauvais pronostic. Il induirait des virages de l'humeur, aggraverait les manies, augmenterait le nombre de tentative de suicide et allongerait les durées d'hospitalisation. Dans un petit nombre de cas, un premier épisode de trouble de l'humeur est apparu après un sevrage brutal d'alcool <sup>17</sup>.

L'association des deux troubles rend donc le traitement particulièrement difficile. La prévention est capitale : il est primordial d'informer le patient de sa vulnérabilité.

#### 5.6 Le suicide :

Le taux de mortalité induit par cette pathologie est trois fois plus élevé que dans la population générale <sup>2</sup>. 25 à 50 % des patients bipolaires font au moins une tentative de suicide au cours de leur existence et 18,9 % en décèdent <sup>24</sup>.

Le risque de tentative de suicide est plus élevé chez les patients bipolaires de type II, par rapport aux patients bipolaires de type I. Les patients présentant des troubles dépressifs majeurs ont un taux de tentative de suicide le plus bas <sup>25</sup>.

Les patients bipolaires ayant des antécédents familiaux et personnels de comportements suicidaires ont plus de risque de faire une tentative de suicide que les patients bipolaires sans antécédents. Il en est de même pour ce qui est des comorbidités addictives : prise d'alcool, de cannabis, de tabac...

Par conséquent, chez les jeunes gens ayant des antécédents familiaux de troubles bipolaires, l'apparition précoce d'un trouble anxieux, d'une addiction, de traits de personnalité borderline ou d'un trouble du comportement alimentaire doit faire évoquer un trouble de l'humeur, notamment un trouble bipolaire, à l'état de prodrome.

## 6 LES RECOMMANDATIONS DE PRATIQUE CLINIQUE:

Le développement de nouvelles thérapeutiques thymorégulatrices, tout aussi efficaces que le lithium et bien souvent mieux tolérées, encourage le clinicien dans son travail de dépistage des troubles bipolaires.

Afin de montrer l'évolution des pratiques dans la prise en charge des troubles bipolaires, les recommandations sont ici présentées par ordre chronologique, des plus anciennes au plus récentes.

## 6.1 Le consensus américain (1996)

La prise en charge doit être obligatoirement globale. En 1996, trois médicaments sont efficaces et couramment utilisés : le lithium, le valproate et la carbamazépine<sup>26</sup>.

Le lithium, le valproate, la carbamazépine et l'électrochoc sont les agents primaires du traitement des patients bipolaires.

L'électrochoc est généralement réservé aux patients qui ne sont pas en état d'attendre en toute sécurité l'efficacité d'un traitement médicamenteux, aux patients non répondeurs ou supportant mal les effets indésirables des traitements pharmacologiques, ainsi qu'aux patients qui émettent une préférence pour l'électrochoc<sup>26</sup>.

L'ensemble des données disponibles tend à favoriser le lithium, mais certains patients ou psychiatres choisiront le valproate ou la carbamazépine, selon les préférences, pour tel ou tel profil d'effets indésirables ou selon l'existence d'antécédents de non réponse ou d'intolérance au lithium.

L'utilisation d'antidépresseur doit être arrêtée ou évitée sauf dans le cas où la poursuite du traitement est nécessaire, après avoir évalué le rapport bénéfice/risque, en prenant en compte notamment le risque de virage maniaque. Il en est de même pour le choix de l'antidépresseur.

Le traitement d'appoint par benzodiazépine ou neuroleptique peut être utilisé pour gérer les symptômes d'agitation, de psychose ou tout autre comportement dangereux en attendant le plein effet des thymorégulateurs, ou pour augmenter les effets des thymorégulateurs.

Si le patient n'est pas substantiellement amélioré dans les 2 ou 3 semaines, un second thymorégulateur peut être ajouté au traitement.

L'insomnie peut être soit un facteur précipitant, soit un indicateur précoce de manie ou de dépression. Les mesures éducatives et l'utilisation occasionnelle des benzodiazépines peuvent être utiles dans la prévention du développement d'un épisode maniaque.

L'arrêt du traitement doit être progressif pour éviter les rechutes.

## 6.2 Rapport de consensus du Texas de 2000

Depuis 1996, de nouveaux traitements pour la prise en charge des troubles bipolaires ont fait leur apparition<sup>27</sup>. Un nouvel examen par un comité d'experts a été entrepris, afin de combler les lacunes entre les résultats de recherche et la pratique clinique.

Ce consensus traite de nombreuses stratégies thérapeutiques, incluant le traitement aigu et préventif de la manie, la dépression, les cycles rapides, les troubles résistants à certaines thérapeutiques et le traitement privilégié en présence de troubles comorbides<sup>28</sup>.

### 6.2.1. Recommandations pour la prise en charge de la manie/hypomanie

- la phase aiguë

Voici les différentes alternatives thérapeutiques que peut envisager le clinicien. La progression vers le stade suivant se fait si la réponse clinique est insuffisante ou si le traitement n'est pas bien toléré par le patient.

#### 1<sup>er</sup> stade :

Le traitement consiste en une monothérapie à base de lithium, de valproate ou d'olanzapine pour les patients présentant une manie euphorique (*annexe 2*) ou hypomanie. L'olanzapine a été rajoutée en tant que monothérapie, suite à des études contrôlées en double aveugle montrant son efficacité dans la prise en charge de la manie aiguë<sup>29</sup>.

Pour ce qui est des états mixtes ou manie dysphorique (*annexe 2*), il est plutôt recommandé de limiter son choix au divalproate de sodium ou à l'olanzapine. En effet, un certain nombre d'études ont suggéré une réponse moindre au lithium des patients chez qui des symptômes maniaques et dépressifs cohabitaient<sup>30</sup>.

Le divalproate de sodium est recommandé en monothérapie pour tous les types d'hypomanie/manie, plutôt que l'acide valproïque, du fait de sa meilleure tolérance<sup>31</sup>.

#### 2<sup>ème</sup> stade:

Le traitement est constitué de deux thymorégulateurs. Le clinicien a le choix entre le lithium, le divalproate de sodium, l'oxcarbazépine, l'olanzapine et la rispéridone.

La carbamazépine disparaît peu à peu des recommandations et laisse place à une molécule similaire, l'oxcarbazépine<sup>32,33</sup>.

#### 3<sup>ème</sup> stade :

Le clinicien utilise une association de deux thymorégulateurs, différente de celle essayée au stade 2<sup>28</sup>.

#### 4<sup>ème</sup> stade :

Un neuroleptique atypique est instauré en association avec le lithium, le divalproate ou l'oxcarbazépine.

Pour les patients présentant une manie psychotique, il est recommandé de passer directement au stade 4 dans le cas où le stade 1 ne se révèle que partiellement efficace ou inefficace (neuroleptiques atypiques : olanzapine, rispéridone, quietiapine ou ziprasidone)<sup>28</sup>.

#### 5<sup>ème</sup> stade :

La prise en charge consiste en une trithérapie associant le lithium, un anticonvulsivant (divalproate de sodium ou oxcarbazépine) et un neuroleptique atypique.

#### 6<sup>ème</sup> stade :

L'électroconvulsivothérapie est une alternative efficace pour la prise en charge de l'épisode maniaque, mais la sécurité et la tolérance placent cette alternative pratiquement en dernier recours, contrairement aux recommandations de 1996.

La clozapine peut représenter une alternative à ce niveau, en association avec d'autres traitements. Cependant, celle-ci doit être envisagée après avoir tenté une prise en charge par

d'autres neuroleptiques atypiques en raison de son profil de tolérance et du suivi médical qu'elle impose. En effet, dans une étude menée sur 17 patients présentant des troubles bipolaires réfractaires aux monothérapie de lithium, divalproate de sodium, carbamazépine, neuroleptiques, ainsi qu'aux associations et à l'électroconvulsivothérapie, ou présentant des dyskinésies tardives, l'utilisation en monothérapie de la clozapine s'est révélée être un thymorégulateur efficace, réduisant le nombre d'épisodes affectifs et le nombre d'hospitalisations chez ces patients <sup>34</sup>.

#### 7<sup>ème</sup> stade :

Ce stade inclus d'autres alternatives thérapeutiques pouvant être utilisées en complément d'un traitement partiellement efficace, mais dont les données sont encore limitées.

On peut citer le topiramate, l'association de deux neuroleptiques atypiques, les neuroleptiques classiques, et la lamotrigine <sup>35,36</sup>.

En effet, la lamotrigine peut constituer une éventuelle alternative thérapeutique efficace chez les patients résistants à d'autres thymorégulateurs, même si les bénéfices potentiels doivent être pesés par rapport aux éventuels effets indésirables, notamment à type de rashes cutanés pour les plus courants.

Suite à une réponse positive au traitement, celui-ci doit être continué au moins trois mois à la dose efficace lors la phase aiguë, fréquence à laquelle le patient doit être examiné.

Lorsqu'un traitement en cours est diminué, la posologie ne doit pas être diminuée de plus de 25% par semaine et ceci pas avant 3 mois de rémission complète <sup>26</sup>.

#### ▪ Au long cours :

Pratiquement tous les patients ont besoin d'une thérapeutique préventive contre les épisodes maniaques. Il est recommandé de maintenir le traitement à la plus faible posologie possible, tout en restant dans la fourchette thérapeutique efficace.

En pratique générale, le traitement préventif est instauré pour la vie entière à la suite de deux épisodes maniaques, ou suite à un épisode sévère et/ou un terrain familial de trouble bipolaire ou de trouble majeur dépressif.

Dans le cas où il s'agit d'un premier épisode maniaque sans antécédent familial, la diminution puis l'arrêt éventuel du traitement peut être envisagé après une période de rémission complète d'environ de 6 mois <sup>28</sup>.

#### 6.2.2. Recommandations de prise en charge des symptômes dépressifs :

- A la phase aiguë :

Chez le patient bipolaire, la prise en charge de la dépression doit impérativement se faire en association à un thymorégulateur, du fait du risque d'induction de virage maniaque.

En effet une étude longitudinale menée sur 51 patients présentant un trouble bipolaire a examiné les effets possibles des antidépresseurs sur l'apparition d'un épisode maniaque et une accélération des cycles. Cette étude a montré que pour un patient sur 3, l'épisode maniaque n'est pas lié à l'évolution naturelle de la pathologie bipolaire, mais a été induit par le traitement antidépresseur. De même, les cycles rapides ont été induits chez un patient sur 4. De plus, la manie induite par un antidépresseur pourrait être un facteur de vulnérabilité à une accélération des cycles <sup>37</sup>.

Pour le choix de l'antidépresseur, il doit être fait au cas par cas, en fonction des effets indésirables possibles, du potentiel de toxicité et des interactions médicamenteuses.

Voici les différentes alternatives thérapeutiques pouvant être envisagées par le clinicien. La progression vers le stade suivant se fait si la réponse clinique est insuffisante ou si le traitement n'est pas bien toléré par le patient.

#### 1<sup>er</sup> stade :

Il consiste à optimiser le traitement thymorégulateur, soit en augmentant, soit en diminuant les posologies.

#### 2<sup>ème</sup> stade :

L'épisode dépressif est assez sévère pour nécessiter une prise en charge par un traitement antidépresseur.

Il peut s'agir d'un ISRS (fluoxétine, paroxétine, sertraline, fluvoxamine ou citalopram), du bupropion ou de la lamotrigine.

#### 3<sup>ème</sup> stade :

Le clinicien peut, soit instaurer un traitement par lithium, soit changer d'antidépresseur (venlafaxine ou nefazodone), ou ajouter un deuxième agent du stade 2.

#### 4<sup>ème</sup> stade :

Il repose sur l'association de deux antidépresseurs de classe différente parmi les ISRS, le bupropion, la lamotrigine, la nefazodone et la venlafaxine.

#### 5<sup>ème</sup> stade :

Il est recommandé à ce niveau de changer de thérapeutique pour un IMAO ou un neuroleptique atypique.

#### 6<sup>ème</sup> stade :

Les alternatives recommandées à ce stade sont l'électroconvulsivothérapie, les antidépresseurs tricycliques, les neuroleptiques classiques, l'acupuncture...

Les antidépresseurs tricycliques se situent au stade 6 du fait de leur profil de tolérance peu favorable, leur étroite marge de sécurité, leur plus grande tendance à induire des virages maniaques que les ISRS.

- Au long cours :

Suite à une réponse positive au traitement, la conduite à tenir est identique celle de l'épisode maniaque.

### 6.3 American Psychiatric Association (APA) Practice Guidelines, 2002

#### 6.3.1 Recommandations pour la prise en charge de l'épisode maniaque ou mixte

- la phase aiguë :

Pour les patients présentant des épisodes modérés, le traitement correspond à celui du 1<sup>er</sup> stade du consensus du Texas (2000), et il en est de même pour les épisodes mixtes <sup>38</sup>.

Un traitement de courte durée par benzodiazépine peut parfois être nécessaire.

En deuxième intention, suite à l'absence de réponse après 10 à 15 jours, les associations médicamenteuses sont alors nécessaires.

Dans le cadre des épisodes sévères, le traitement utilisé en première intention est celui du stade 4 du consensus du Texas de 2000.

Pour les épisodes sévères et agités chez des patients incapables de prendre leur traitement par voie orale, les neuroleptiques pouvant être administrés par voie intra-musculaire seront privilégiés.

Les neuroleptiques atypiques seront préférés aux neuroleptiques classiques, pour leur meilleure tolérance, notamment l'olanzapine et la rispéridone <sup>39</sup>.

Les alternatives sont la carbamazépine et l'oxacarbazépine.

Les antidépresseurs devraient être diminués ou interrompus si possible.

Pour les patients qui suivent déjà un traitement au long cours, les posologies seront augmentées, et dans les cas les plus sévères et les patients agités, il pourra être nécessaire d'instaurer un traitement par neuroleptiques et/ou un traitement de courte durée par benzodiazépine.

La clozapine peut en outre se révéler particulièrement efficace chez les patients résistants aux autres thérapeutiques, mais on peut également citer l'électroconvulsivothérapie, plus particulièrement au cours des épisodes maniaques sévères au cours de la grossesse<sup>38</sup>.

Les épisodes maniaques ou mixtes accompagnés d'éléments psychotiques requièrent en général un traitement par neuroleptique.

- Au long cours :

Le traitement instauré au long cours fait appel aux molécules qui ont permis d'obtenir la rémission. Les médicaments les plus anciens prescrits dans ce but sont le lithium et le valproate, mais on peut également voir la lamotrigine ou la carbamazépine ou l'oxacarbazépine. L'électroconvulsivothérapie peut également être envisagée dans la mesure où le patient y a répondu lors de l'épisode aigu.

Pour les patients traités par neuroleptiques lors de l'épisode aigu, la nécessité de continuer ce traitement devra être réévaluée. Les neuroleptiques devraient être interrompus, à moins qu'ils soient nécessaires pour contrôler des symptômes psychotiques ou pour éviter leur réapparition.

### 6.3.2 Recommandations de prise en charge l'épisode dépressif :

- A la phase aiguë

Le traitement de première intention de la dépression chez le patient bipolaire consiste soit en l'initiation d'un traitement par lithium, soit par lamotrigine<sup>38</sup>. La monothérapie par antidépresseur n'est pas recommandée.

Pour les formes sévères, les cliniciens peuvent initier une bithérapie par lithium et antidépresseur. Chez les patients réfractaires et les cas les plus sévères,

l'électroconvulsivothérapie peut constituer une bonne alternative. La psychothérapie peut être utile lorsqu'elle est associée au traitement médicamenteux.

Lorsque un patient décompense sous traitement, une optimisation des posologies est dans un premier temps envisagée. Lorsque le traitement de première intention n'est pas efficace, les alternatives suivantes sont : l'addition de lamotrigine, de bupropion ou de paroxétine. Ensuite, il peut être introduit soit un ISRS ou la venlafaxine ou un IMAO.

Les épisodes dépressifs accompagnés d'éléments psychotiques requièrent en général un traitement par neuroleptique.

- Au long cours :

Le traitement instauré au long cours fait appel aux molécules qui ont permis d'atteindre la rémission.

#### 6.4 Recommandations de la British Association for Psychopharmacology (2004):

##### 6.4.1 Recommandations pour la prise en charge des symptômes maniaques ou mixtes :

Dans le cadre de patients non traités présentant un épisode sévère, la mise en place d'un traitement par neuroleptique par voie orale ou le valproate en raison de leur effet antimaniaque rapide, est envisagée. Les neuroleptiques atypiques doivent être préférés aux classiques en raison de leur meilleur profil de tolérance <sup>39</sup>.

Lors d'apparition d'insomnies, Les problèmes d'insomnies, celles-ci peuvent être traitées par des benzodiazépines et les antidépresseurs doivent être interrompus <sup>40</sup>.

Lors d'une rechute chez un patient en traitement à long terme, il est nécessaire tout d'abord de s'assurer que le traitement en cours est prescrit à la dose offrant le meilleur ratio efficacité/tolérance et que l'observance est correcte.

Comme précédemment, la monothérapie par neuroleptique ou par valproate doit être privilégiée et en cas d'inefficacité, la bithérapie s'impose. De plus, il est important de tenir compte des préférences du patient car une mauvaise observance est souvent cause de récurrence<sup>40</sup>.

Concernant la clozapine et l'électroconvulsivothérapie, leur utilisation suit les recommandations de l'APA de 2002.

#### 6.4.2 Recommandations pour la prise en charge de l'épisode dépressif :

Les recommandations sont les mêmes que celles vu précédemment (Cf APA 2002), à l'exception de l'introduction du valproate en première intention, au choix avec le lithium et la lamotrigine<sup>40</sup>.

#### 6.4.3 Choix du traitement au long cours :

Le lithium peut être envisagé comme monothérapie initiale.

Le valproate a probablement un rôle préventif sur les récurrences dépressives comme maniaques.

L'olanzapine prévient les récurrences maniaques plus que les récurrences dépressives.

La carbamazépine est moins efficace que le lithium mais peut être utile dans la manie non euphorique.

La lamotrigine prévient les récurrences dépressives plus que les récurrences maniaques.

Pour les patients ne répondant pas à une monothérapie ou présentant des symptômes subsyndromiques durables, une association thérapeutique sera envisagée :

- Si les symptômes sont à prédominance maniaque, associer des agents antimaniaques (lithium, valproate de sodium, neuroleptique).

- Si les symptômes sont à prédominance dépressive, envisager la lamotrigine ou un antidépresseur en association avec un thymorégulateur.

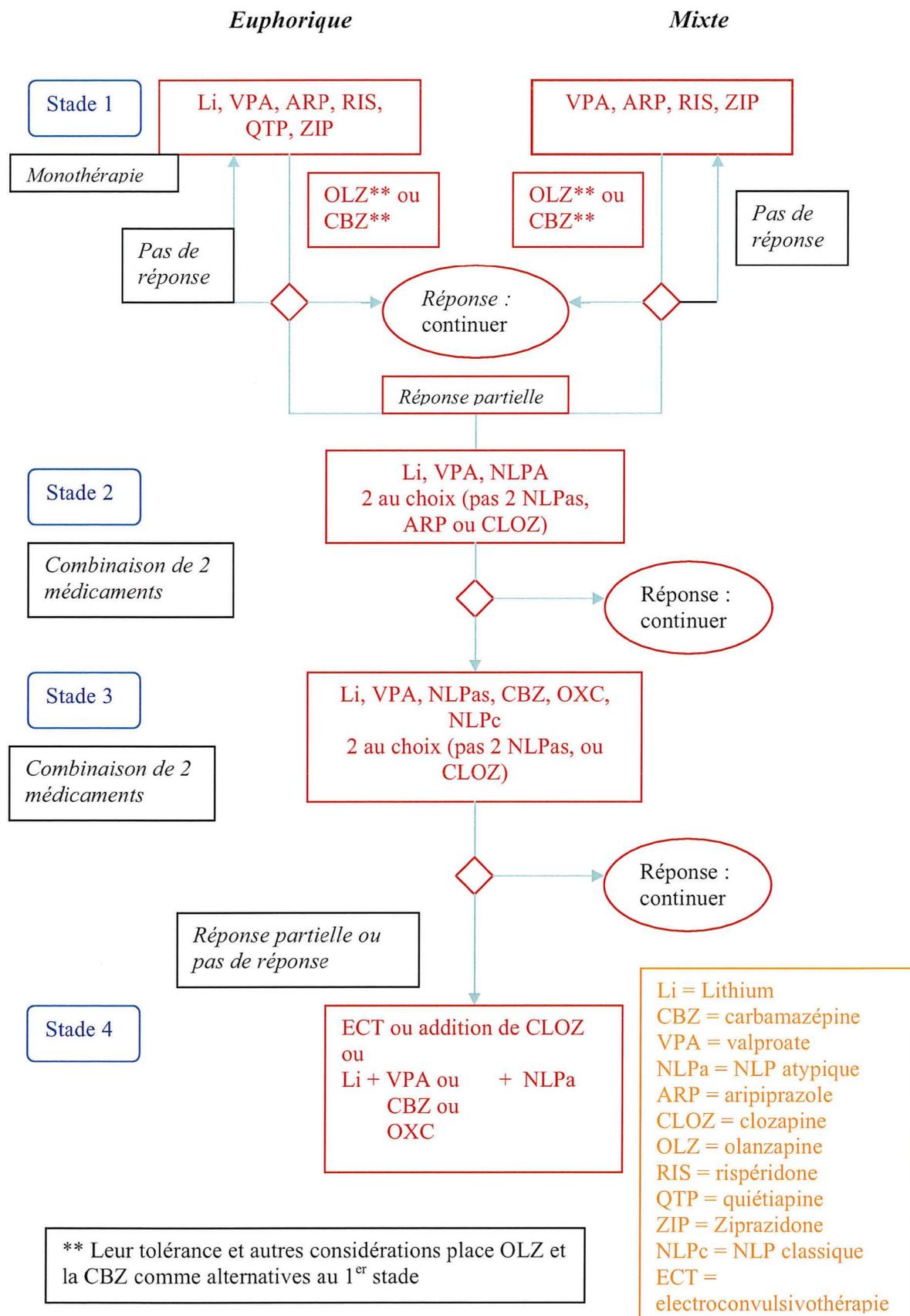
Pour les formes à cycles rapides, un traitement par lithium, valproate ou lamotrigine sera initié

40

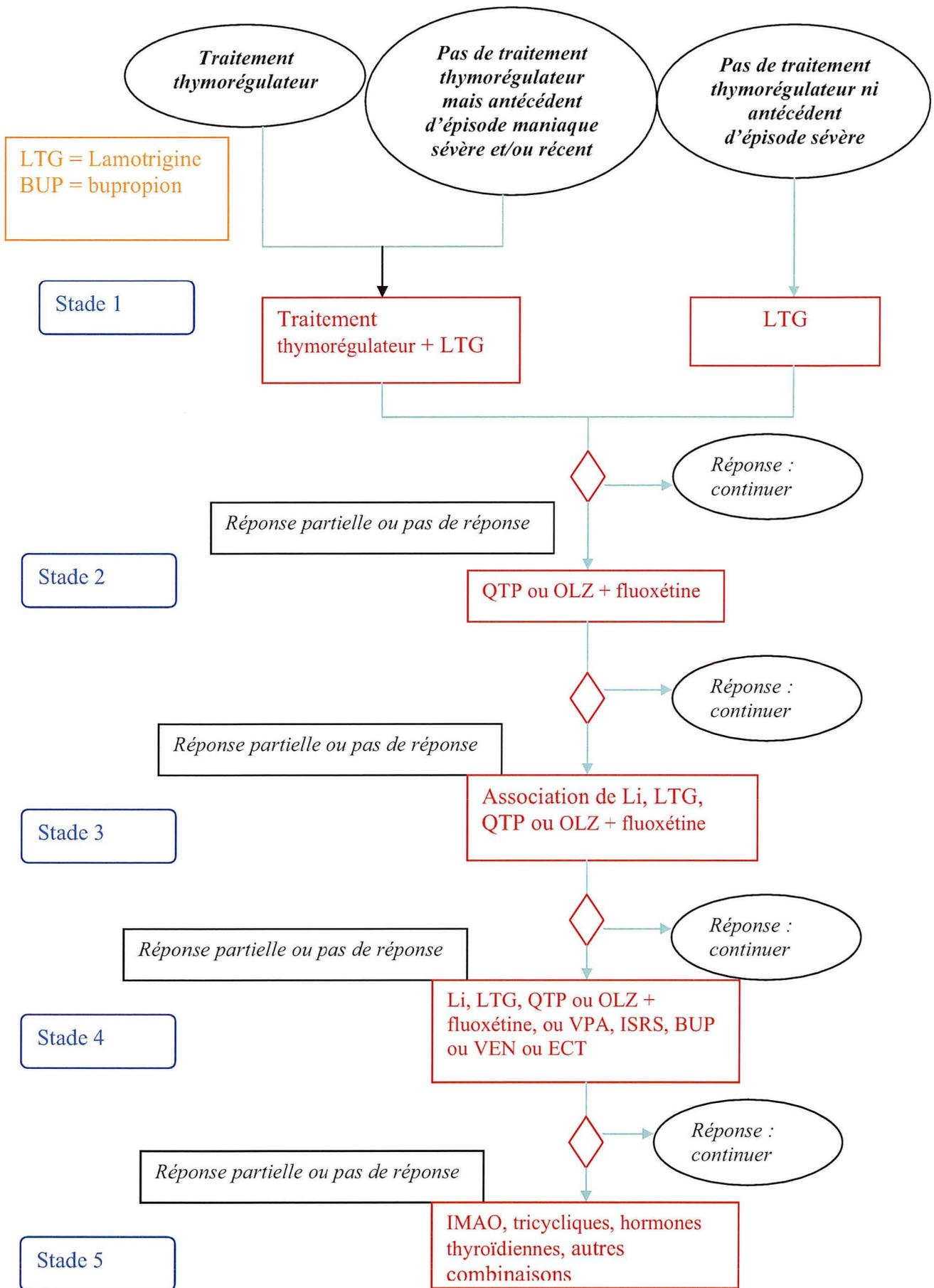
#### 6.5 Recommandations de mai 2004 :

Les recommandations issues de la conférence de consensus du Texas de 2004, viennent compléter celles du consensus du Texas de 2000 et de l'APA de 2002. La principale différence est l'arrivée de l'aripiprazole (Abilify ®) en première intention dans la prise en charge de l'épisode maniaque ou mixte <sup>41</sup>. En effet, ce nouveau neuroleptique s'est montré efficace dans le traitement des épisodes maniaques et mixtes au cours d'une étude randomisée menée sur 3 semaines en double aveugle sur 262 patients versus placebo et il a été bien toléré <sup>42</sup>. Il a été également comparé à l'halopéridol au cours d'une étude randomisée, en double aveugle de 12 semaines, menée sur 347 patients, dans le traitement de la manie aiguë. L'aripiprazole s'est révélé plus efficace que l'halopéridol et mieux toléré (moins de symptômes extrapyramidaux dans le groupe aripiprazole (24.0 %) que dans le groupe halopéridol (62,7 %) <sup>43</sup>.

L'ensemble de ces recommandations permis de dresser deux algorithmes pour la prise en charge thérapeutique de l'épisode hypomaniaque/maniaque ou mixte et de l'épisode dépressif. Ces deux algorithmes ont été développés sur l'ensemble des données récentes concernant le traitement des troubles bipolaires (*annexe 2*)<sup>41</sup>.



Algorithme 1 : prise en charge de l'épisode hypomaniaque/maniaque ou mixte



Algorithme 2 : Prise en charge de l'épisode dépressif

## 7. LES TRAITEMENTS :

La prise en charge des troubles bipolaires relève à la fois de traitements pharmacologiques et de l'instauration de mesure psycho-éducatives.

### 7.1. Les traitements pharmacologiques

Les différents types de traitements thymorégulateurs utilisés dans la prise en charge des troubles bipolaires sont développés ci-dessous. Cette classe thérapeutique comprend le lithium, les antiépileptiques dont le valproate de sodium, la carbamazépine et l'oxcarbazépine, et les neuroleptiques atypiques que sont l'olanzapine, la rispéridone et la clozapine

#### 7.1.1 Le lithium (Téralithe® et Neurolithium®) :

Le début de la pharmacothérapie des troubles bipolaires remonte à 1954, avec la découverte par le médecin australien, John Cade, des effets thérapeutiques du lithium lors de phases maniaques. 50 ans plus tard, le lithium reste le stabilisateur de l'humeur de référence<sup>44</sup>.

##### ▪ Indications

###### - Le traitement curatif de l'état maniaque :

Le lithium est indiqué dans les états maniaques typiques, mais il peut également être prescrit en association à des anticonvulsivants ou à des antipsychotiques atypiques dans les états mixtes et les formes résistantes.

Dans les formes avec agitation ou manifestations délirantes, l'adjonction de neuroleptique est justifiée<sup>45</sup>.

- Le traitement prophylactique des récurrences maniaques et dépressives :

L'instauration d'un thymorégulateur est recommandée dès le premier épisode maniaque <sup>44</sup>.

- Le traitement prophylactique des troubles schizoaffectifs (annexe 2)

▪ Les effets du lithium :

Les effets du lithium se caractérisent par : la diminution ou disparition des symptômes maniaques, l'amélioration des symptômes dépressifs au cours de la dépression, la prévention des rechutes maniaques ou dépressives lors du traitement de maintien. Le lithium est le seul thymorégulateur à agir sur ces 3 paramètres <sup>45</sup>.

Bien que le lithium soit efficace chez de nombreux patients, son efficacité est diminuée chez des patients ayant des cycles rapides, une manie dysphorique, des troubles bipolaires secondaires à la prise de substances addictives (alcool, drogues) <sup>46</sup>.

7.1.2 L'olanzapine = Zyprexa® :

L'olanzapine a dans un premier temps obtenu une indication dans la prise en charge des épisodes maniaques chez le patient bipolaire, puis dans la prévention de leur apparition. Plus récemment, son efficacité dans le traitement de la dépression chez le patient bipolaire été démontrée.

▪ prise en charge de la manie aiguë

En mars 2000, l'olanzapine a reçu une indication dans la prise en charge à court terme de l'épisode maniaque, après que son efficacité ait été démontrée au cours de deux études randomisées en double aveugle, versus placebo, sur une durée pour l'une de 3 semaines, l'autre de 4 semaines <sup>29, 47</sup>.

La première, réalisée sur 3 semaines a montré une réponse clinique chez 48,6 % des patients recevant l'olanzapine, contre 24,2 % pour ceux qui recevait le placebo. Le critère de réponse

clinique a été mesuré par une amélioration de 50% ou plus du Young Mania Rating Scale (annexe 2)<sup>48</sup>. Une somnolence, des vertiges, une bouche sèche et une prise de poids ont été les effets indésirables rapportés plus fréquemment dans le groupe olanzapine par rapport au groupe placebo<sup>29</sup>.

La deuxième étude, réalisée sur 4 semaines, a permis de montrer un taux de réponse supérieure dans le groupe traité par olanzapine (65%) par rapport au groupe placebo (43%). Il n'a pas été constaté de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne l'apparition de symptômes extrapyramidaux. Cependant, comme pour l'étude citée précédemment, le gain de poids a été supérieure dans le groupe traité par olanzapine : 2,1 +/- 2,8 kg contre 0,45 +/- 2,3 kg. De même, la somnolence a été d'avantage ressentie dans le groupe olanzapine par rapport au groupe placebo : 38,2% contre 8,3 %<sup>47</sup>.

En définitive l'olanzapine a démontré une efficacité supérieure au placebo, et est en général assez bien tolérée.

Une étude comparant l'olanzapine à l'halopéridol, menée en double aveugle sur 300 patients, a montré que l'olanzapine, dans le traitement des troubles schizoaffectifs, apportait une réponse clinique des patients plus importante à court et à long terme. De plus, moins d'effets indésirables ont été observés dans le groupe olanzapine par rapport au groupe halopéridol. Au cours du traitement au long cours, l'amélioration clinique a été supérieure dans le groupe olanzapine, avec moins de symptômes extrapyramidaux, mais associée en contre partie à une prise de poids plus importante par rapport aux patients traités par halopéridol<sup>49</sup>.

Une autre étude, randomisée contrôlée menée en 2003 sur 12 semaines, a comparé l'efficacité et la tolérance de l'olanzapine et de l'halopéridol dans le traitement de la manie aiguë<sup>50</sup>. Le taux de rémission a été significativement plus important dans le groupe olanzapine que dans le groupe halopéridol (56,7 % versus 41,6 %). Le taux de rechute a été comparable dans les

deux groupes, mais un basculement vers la dépression est intervenu plus précocement pour les patients traités par halopéridol que pour ceux traités par olanzapine. Cependant, la prise de poids a été plus importante dans le groupe olanzapine que dans le groupe halopéridol. (2,82 kg contre 0,02 kg).

Une étude randomisée en double aveugle, a comparé chez 248 patients hospitalisés sur trois semaines, l'efficacité de l'olanzapine versus divalproate, dans la prise en charge de l'épisode maniaque ou mixte, chez des patients hospitalisés <sup>51</sup>. Cette étude a révélé des taux de réponse et de rémission plus importants dans le groupe olanzapine que dans le groupe valproate. En revanche, l'amélioration de la dépression, a été similaire dans les deux groupes.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés dans le groupe olanzapine (incidence > 10 %) ont été : bouche sèche, augmentation de l'appétit et somnolence. Dans le groupe divalproate, ce sont les nausées qui ont été le plus souvent évoquées. En ce qui concerne la prise de poids, elle a été en moyenne de 2,5 kg dans le groupe olanzapine et 0,9 kg dans le groupe divalproate.

Une étude randomisée, en double aveugle menée sur 6 semaines, a évalué l'efficacité de l'olanzapine, en association au lithium ou au valproate, pour traiter les symptômes dépressifs associés à la manie <sup>52</sup>. Le critère de réponse clinique utilisé dans cette étude, a été un HRSD (Hamilton Rating Scale for Depression (*annexe 2*)) supérieur ou égal à 20.

L'olanzapine a pour cela été comparée au placebo chez des patients maniaques dysphoriques et chez des patients maniaques non dysphoriques. Pour les deux catégories de patients, l'amélioration des symptômes dépressifs a été plus importante pour ceux traités par association thymorégulateur/olanzapine que ceux traités par l'association thymorégulateur/placebo. Cependant, l'amélioration de ce score a été la meilleure chez les patients dysphoriques. Pour ce qui concerne l'amélioration des symptômes maniaques, elle

s'est révélée indépendante de l'état dysphorique ou non dysphorique du patient, mais était toutefois supérieure lors du traitement par l'association thymorégulateur/olanzapine.

▪ Traitement au long cours de la manie :

En dépit de leur traitement d'entretien, les patients bipolaires sont souvent victimes de nombreuses rechutes. Des études prospectives ont d'ailleurs montré que le risque de rechute s'élevait à 44 % la première année, et entre 73 et 88,7 % après 4-5 ans<sup>53, 54</sup>. Jusqu'ici, peu de traitements ont été validés en tant que traitement au long cours des troubles bipolaires, et le lithium est depuis plus de 30 ans la principale molécule utilisée dans le traitement d'entretien. En pratique, les agents antiépileptiques tels que le valproate, la lamotrigine et la carbamazépine sont également utilisés en traitement d'entretien.

En ce qui concerne l'olanzapine, après avoir fait ses preuves dans la prise en charge aiguë des patients bipolaires, son efficacité et sa tolérance par rapport au placebo dans la prise en charge au long cours des patients bipolaires de type I, ont été démontrées au cours d'une étude randomisée, en double aveugle, versus placebo, chez des patients ayant préalablement répondu à l'olanzapine lors du traitement aigu de l'épisode maniaque ou mixte<sup>54</sup>. Cette étude a été menée sur 48 semaines et les auteurs ont mesuré le délai de rechute de chacun des deux groupes. Celui-ci a été significativement plus long chez les patients traités par olanzapine (174 jours) par rapport aux patients sous placebo (22 jours). Le taux de rechute a été de 46,7 % dans le groupe olanzapine et de 80,1 % dans le groupe placebo. Le principal effet indésirable observé sous olanzapine a été la prise poids.

Une étude clinique contrôlée et randomisée de douze mois, réalisée en double aveugle a comparé l'olanzapine au lithium dans le traitement au long cours chez les patients bipolaires, au cours<sup>55</sup>. A la suite de cette étude, on a constaté une rechute des symptômes, chez 30% des

patients traités par olanzapine et 38,8 % chez ceux traités par lithium. Secondairement, les résultats ont montré que comparée au lithium, l'olanzapine diminue d'avantage le risque de rechute maniaque ou mixte.

En ce qui concerne les rechutes dépressives, elles ont été observées chez 15,7 % des patients sous olanzapine, contre 10,7 % pour ceux sous lithiothérapie, cette différence étant non significative.

La prise de poids a été en moyenne de 1,8 kg chez les patients sous olanzapine, alors que le traitement par lithium a entraîné en moyenne une perte de poids de 1,4 kg.

- Prise en charge de la dépression

Après avoir démontré son efficacité dans le traitement aiguë et au long cours de la manie, l'olanzapine a été testée pour le traitement de la dépression chez le patient bipolaire de type I.

Une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo, a été réalisée pendant 8 semaines sur un total de 833 patients, évaluant l'efficacité de l'olanzapine et de l'association olanzapine/fluoxétine dans le traitement de la dépression chez le patient bipolaire de type I<sup>56</sup>.

L'olanzapine s'est révélée être plus efficace que le placebo, et l'association olanzapine/fluoxétine plus efficace que l'olanzapine et le placebo, sans qu'il y ait augmentation du risque d'induction de virage maniaque, principal danger de l'instauration d'un traitement antidépresseur chez le patient bipolaire.

### 7.1.3 La Risperidone : Risperdal®

Le 1<sup>er</sup> avril 2005, une extension d'indication a été octroyée aux spécialités Risperdal® 1, 2, 3 et 4 mg comprimés pelliculés sécables, 1 et 2 mg comprimés orodispersibles et 1mg/ml solution buvable, dans le traitement à court terme des épisodes maniaques aigus modérés à

sévères <sup>48,57</sup>. Cette nouvelle indication fait suite à plusieurs travaux ayant montré l'efficacité de la rispéridone dans la prise en charge de la manie aiguë.

L'efficacité et la tolérance de la rispéridone dans la prise en charge de l'épisode maniaque ont été évaluées lors d'une étude réalisée sur 3 semaines, contrôlée versus placebo et en double aveugle sur 290 patients. L'amélioration des patients a été la plus significative dans le groupe ayant reçu la rispéridone (à la 3<sup>ème</sup> semaine, 79 % des patients sous rispéridone ont montré une réponse thérapeutique), et l'effet indésirable le plus rencontré a été l'apparition de syndromes extrapyramidaux (35% pour le groupe rispéridone versus 6% dans le groupe placebo) <sup>57</sup>.

Une deuxième étude réalisée en double aveugle contre placebo a comparé l'efficacité et la tolérance de la rispéridone et de l'halopéridol associés à un thymorégulateur (lithium ou valproate) dans le traitement de la manie aiguë <sup>58</sup>. Cette étude, réalisée sur 156 patients, a montré que l'association rispéridone/thymorégulateur était plus efficace que le thymorégulateur seul et tout aussi efficace que l'association halopéridol/thymorégulateur, pour contrôler rapidement les symptômes maniaques.

Les études suggèrent donc que la rispéridone est efficace dans la prise en charge de la manie aiguë. Cependant, chez un certain nombre de patients ayant bénéficié de ce traitement lors d'un épisode aigu et en traitement d'entretien en complément d'autres thérapeutiques, il a été rapporté dans ce sous-groupe des inductions de manie et des aggravations de symptômes maniaques <sup>48,59</sup>.

#### 7.1.4 Comparaison de la rispéridone et de l'olanzapine :

La rispéridone et l'olanzapine ont fait la preuve de leur efficacité contre placebo dans la prise en charge des troubles bipolaires. Une étude rétrospective menée sur 36 patients diagnostiqués bipolaires ou ayant un trouble schizzo-affectif a évalué et comparé leur efficacité, la tolérance et la nécessité d'associer un thymorégulateur à la rispéridone et l'olanzapine<sup>59</sup>.

Il en découle que l'amélioration clinique des symptômes s'est révélée comparable dans les deux groupes de patients. De plus, une proportion identique de patient dans chacun des deux groupes a présenté des effets indésirables à type de symptômes extrapyramidaux, akathisies, dyskinésies tardives et/ou de précipitation d'un épisode maniaque.

Cependant, il est à noter que les doses concomitantes de lithium étaient plus élevées dans le groupe traité par olanzapine que celui traité par rispéridone.

#### 7.1.5 La clozapine : Leponex ®

Les recherches ont montré que la clozapine était efficace dans les épisodes aigus psychotiques et maniaques, spécifiquement chez les patients résistants ou tolérants aux autres traitements et chez ceux présentant des troubles bipolaires à cycles rapides<sup>34</sup>. Cependant, même si la clozapine semble être relativement dénuée de symptômes extrapyramidaux et de dyskinésies tardives, son utilisation reste soumise à une surveillance biologique et clinique importante du fait du risque d'agranulocytose et/ou de complications cardiaques et épileptiques.

#### 7.1.6 Comparaison entre la clozapine, l'olanzapine et la rispéridone

Une étude menée par Guille et ses collaborateurs en 2000, évaluant l'efficacité et la tolérance des neuroleptiques atypiques chez les patients bipolaires de type I, a montré que la clozapine, l'olanzapine et la rispéridone étaient équivalents au niveau de leur efficacité dans le trouble bipolaire, lorsqu'ils sont utilisés en association avec des stabilisateurs de l'humeur<sup>60</sup>. Les

gains de poids les plus importants ont été constatés dans le groupe de patients traités par olanzapine <sup>61</sup>.

Cette étude réalisée au Massachusetts General Hospital Bipolar Clinic a été menée chez 42 patients bipolaires de type I traités selon l'inclusion, par rispéridone, olanzapine ou clozapine, en association à un traitement thymorégulateur classique. L'ensemble des résultats a révélé une efficacité comparable pour les 3 molécules pour ce qui concerne la prise en charge du trouble bipolaire. Les symptômes extrapyramidaux ont été retrouvés à la même fréquence dans tous les groupes et ont concerné 12 patients sur 42 soit 28,6 %. Aucun effet indésirable lié à l'hyperprolactinémie n'a été recensé chez les patients. De plus aucun virage maniaque ou aggravation de la manie n'a été constaté. L'un des principaux facteurs différenciant ces 3 molécules semble être la prise de poids, particulièrement entre la rispéridone et l'olanzapine. Mais cet effet indésirable pourrait être également lié à l'utilisation concomitante d'autres thymorégulateurs tels que le lithium ou le divalproate qui potentialiseraient la prise de poids engendrée par les neuroleptiques atypiques.

#### 7.1.7. Le valproate de sodium

En 1963, Meunier et al. découvrent l'activité anticonvulsivante du valproate<sup>3</sup>. En 1967, cette molécule est commercialisée et mise sur le marché sous le nom de Dépakine®. Cette même équipe fut la première à constater son efficacité dans les troubles de l'humeur<sup>26</sup>.

Dans la famille des « Valproate », on dispose de 4 spécialités différentes, avec des indications et des caractéristiques pharmacodynamiques différentes, mais le métabolite actif reste le même : l'acide valproïque.

Dépakine® et Dépakine chrono® sont utilisées dans l'épilepsie, alors que les spécialités Dépamide® et Dépakote® ont des indications en psychiatrie.

### 7.1.8 La carbamazépine:

La carbamazépine a été le premier antiépileptique testé et ayant montré un rôle dans le traitement des troubles bipolaires.

Plusieurs études randomisées en double aveugle ont montré que 70% des patients avaient une excellente réponse à la carbamazépine. Néanmoins, certains ont présenté des effets indésirables hépatiques, hématologiques et/ou dermatologiques <sup>46</sup>.

Une étude clinique randomisée, a comparé l'efficacité du lithium versus la carbamazépine dans le traitement préventif des troubles bipolaires chez 57 patients bipolaires sur une durée de deux ans et demie. Les deux molécules se sont révélées comparables, en considérant les hospitalisations, les rechutes, les traitements instaurés et les effets indésirables ressentis <sup>62</sup>.

Une autre étude multicentrique randomisée a comparé l'efficacité du lithium et de la carbamazépine en traitement prophylactique des troubles bipolaires, sur une période de deux et demi et sur 144 patients bipolaires <sup>63</sup>. Ce travail a révélé une supériorité du lithium par rapport à la carbamazépine dans le traitement au long cours du trouble bipolaire chez les patients ne présentant pas de comorbidités, en ce qui concerne la nécessité d'associer d'autres traitements psychotropes, ainsi que la sévérité des effets indésirables.

### 7.1.9 Situations cliniques influençant le traitement

- Les manifestations psychotiques :

Elles peuvent se rencontrer au cours des épisodes dépressifs, comme au cours des épisodes maniaques, mais on les retrouve plus fréquemment au cours de ces derniers (50%). La présence de symptômes psychotiques (délires, hallucinations,...) congruents à un épisode maniaque serait en faveur de troubles plus sévères <sup>12,64</sup>.

- La catatonie :

Ce symptôme est retrouvé chez 1/3 des patients maniaques. Cette situation clinique est associée à un épisode et à un pronostic sévères. Il faut éviter l'utilisation des neuroleptiques, et préférer les benzodiazépines ou l'électroconvulsivothérapie. Des études rétrospectives ont montré que le lorazépam était efficace dans la prise en charge de la catatonie<sup>65</sup>. L'électroconvulsivothérapie sera considérée lorsque la prise en charge doit être rapide ou si les benzodiazépines ont échoué<sup>66</sup>.

- Le risque suicidaire :

Le risque suicidaire est très élevé chez les patients bipolaires. Le traitement au long cours par le lithium a montré une réduction de ce risque<sup>67</sup>.

Les autres traitements thymorégulateurs anticonvulsivants diminuent la mortalité chez ces patients.

- Les addictions :

L'abus de substances et notamment d'alcool est élevé chez les patients bipolaires, et ceci peut avoir des conséquences sur la thérapeutique. Par exemple, la déshydratation qui découle de la consommation d'alcool peut augmenter le taux sérique de lithium jusqu'à son seuil de toxicité. De plus, le dysfonctionnement hépatique dû à l'alcoolisme peut modifier les taux plasmatiques de valproate et de carbamazépine<sup>52</sup>

- Le sexe :

De nombreux travaux montrent qu'il faut considérer le sexe chez un patient présentant un trouble bipolaire. Les hypothyroïdies sont plus fréquentes chez la femme, qui présente également plus d'effets thyroïdiens causés par le lithium. De plus, les cycles rapides sont plus fréquents chez la femme<sup>12</sup>.

▪ La psychothérapie de groupe :

En association à la pharmacothérapie, elle peut constituer une aide très importante pour les patients, notamment en ce qui concerne l'acceptation de la maladie, la gestion d'une vie familiale, sociale et professionnelle, ainsi que l'adhérence au traitement.

7.2 Les médicaments ne suffisent pas ...

Les thymorégulateurs ont considérablement amélioré le pronostic du trouble bipolaire en limitant le nombre de récurrences. Cependant, un pourcentage important de patients continue à avoir des fluctuations thymiques. Ceci peut être dû à différents facteurs : - une mauvaise observance thérapeutique, - un maintien de facteurs déclenchants, précipitants ou d'entretien du trouble, - une efficacité des thymorégulateurs insuffisante. 37 % des patients bipolaires récidivent la première année, 60 % la deuxième année et 73% après 5 ans <sup>45</sup>.

Afin d'optimiser le traitement médicamenteux et d'agir en amont des facteurs déclenchants, d'autres mesures thérapeutiques ont été proposées. Les mesures psycho éducatives, qui constituent une approche complémentaire, présentent un intérêt à différents niveaux : acceptation du trouble, reconnaissance précoce des symptômes qui annoncent une récurrence, contrôle des facteurs déclenchants et précipitants, meilleure gestion de la vie sociale, professionnelle et affective, amélioration de l'observance.

En complément des traitements, l'application de règles d'hygiène de vie et l'institution d'une prise en charge psychothérapeutique sont indispensables :

- respect d'une quantité suffisante d'heures de sommeil,
- évitement de situation de surmenage et surtout de phénomènes répétés de décalage horaire,
- prudence quant à l'utilisation de stimulants.

De plus, la psychothérapie améliore la qualité de l'observance et apporte un soutien nécessaire au patient et à son entourage.

Il apparaît également nécessaire l'observance du traitement. En effet, l'absence d'observance thérapeutique constitue une cause majeure de rechute. En effet, de nombreux patients ont peu conscience de leurs troubles et de leur impact. Ils ne comprennent donc pas la nécessité de prendre un traitement contraignant au long cours.

Suite à l'analyse des données bibliographiques concernant les différents aspects de la prise en charge des troubles bipolaires (clinique et pharmacologique), une évaluation de la place des neuroleptiques atypiques dans la prise en charge des patients bipolaires hospitalisés a été envisagée au travers d'une étude prospective réalisée au centre hospitalier de Saint-Égrève.

## PLACE DES NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES DANS LA PRISE EN

### CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES : Enquête prospective au centre hospitalier de Saint-Egrève.

#### 1. Méthodologie

Une étude prospective ciblant la prise en charge des patients bipolaires hospitalisés au centre hospitalier de Saint-Egrève a été réalisée du 1<sup>er</sup> octobre 2005 au 03 janvier 2006.

La durée de l'étude a été fixée à 3 mois afin de permettre le recrutement d'un maximum de patients bipolaires et d'effectuer une comparaison entre les traitements d'entrée et de sortie d'hospitalisations, sachant que la durée moyenne d'hospitalisation au centre hospitalier de Saint-Egrève est de 28 jours (*annexe 4*).

Le critère d'inclusion des patients choisi est le diagnostic de trouble bipolaire au moment de l'hospitalisation.

Le recrutement des patients a été réalisé au sein de plusieurs unités de soins du centre hospitalier de Saint-Egrève (N= 6 unités) afin d'envisager un maximum de diversité de profils au sein des patients inclus, autant sur le plan clinique que sur le plan des stratégies de prise en charge (pratiques professionnelles).

Au sein de chaque unité participant à l'étude, un médecin psychiatre référent a sélectionné les patients ayant un diagnostic de trouble bipolaire (CIM 10) durant la période d'inclusion. Au cours de l'étude, chaque médecin a été contacté soit par mail, soit par téléphone (souvent par l'intermédiaire de leur secrétaire), au moins tous les 15 jours, afin d'inclure de nouveaux patients bipolaires.

Afin de déceler les différentes pratiques de prise en charge thérapeutique de ces patients, l'élaboration d'un questionnaire a été envisagée comme outil de recueil d'informations (*annexe 1*). Les différents critères retenus dans la construction de ce questionnaire ont été choisis en fonction des données de la littérature.

Ce questionnaire est divisé en deux parties.

- La première partie concerne le patient : l'âge, le sexe, le niveau d'étude, la situation socioprofessionnelle, la situation familiale, l'existence ou non d'un repli social, le type et le motif d'hospitalisation, l'âge d'apparition des troubles psychiatriques, le délai de diagnostic de trouble bipolaire, les comorbidités et les traitements psychiatriques antérieurs.

- La deuxième partie recueille les éléments permettant la comparaison entre le traitement instauré à l'entrée et celui prescrit à la sortie et aux raisons des différentes modifications réalisées entre ces temps d'hospitalisation : l'intolérance ou l'inefficacité, mises en évidence soit grâce à un critère biologique (rénal, hématologique, hépatique, endocriniens, cardiaque...) ou clinique (effets extrapyramidaux, prise de poids, troubles digestifs, effets atropiniques...). Le traitement a pu également être modifié pour changement d'hypothèse diagnostic. La durée d'hospitalisation du patient sera également recueillie dans cette partie.

Les changements thérapeutiques intermédiaires n'ont pas été recueillis du fait du risque d'un nombre de données trop importantes rendant l'exploitation des résultats délicate. Ce choix a été fait en prenant en compte qu'une analyse des traitements avant et après hospitalisation permettait de répondre à l'objectif fixé dans ce travail.

La validation du questionnaire a été effectuée au cours d'entretiens auprès des médecins référents des unités de soins participants à l'étude. Les corrections discutées lors de ces entretiens ont été intégrées.

Après inclusion des patients par les cliniciens référents, le dossier médical et infirmier a été consulté par l'étudiant en pharmacie responsable de cette étude dans les unités pour chaque patient.

Le questionnaire construit a permis un recueil ciblé et reproductible au sein de chaque dossier médicale, des données concernant le patient (partie 1 du questionnaire) et celles concernant le traitement instauré lors de son hospitalisation dans un premier temps.

Afin de recueillir les données concernant le traitement de sortie, un suivi des patients inclus a été entrepris. Cette étape a été réalisée d'une part par la vue des ordonnances transmises par les unités à la pharmacie (absence d'ordonnance pour les patients sortis), et d'autre part par contact téléphonique avec les secrétaires médicales de chacune des unités. Les patients considérés comme « sortis » le sont avant le 1<sup>er</sup> mars 2006. Si la sortie d'hospitalisation est survenue après cette date, le patient est considéré comme « non sorti » et les résultats retenus dans ce travail concerneront uniquement les résultats socio-démographiques.

Les données concernant les ordonnances de sortie et les raisons des modifications de traitements par rapport à l'ordonnance d'entrée (2<sup>ème</sup> partie du questionnaire) ont été collectées dans un premier temps à partir des dossiers médicaux. Après synthèse des items pour lesquels aucune réponse n'a été trouvée dans les dossiers médicaux par l'étudiant en pharmacie (par exemple non indication des raisons des modifications de traitements effectuées ...), un entretien auprès des médecins référents concernés a été réalisé afin de répondre aux critères des questionnaires laissés sans réponse.

Une analyse descriptive à partir du recueil de données dûment complété (questionnaires) a été réalisée. Afin de faciliter cette analyse, une fiche de synthèse des différents critères émanant des questionnaires pour chaque patient a été conçue (*annexe 3*).

## 2. Résultats

Au cours de cette étude, 43 patients ont été inclus, mais seulement 34 d'entre eux ont été pris en compte dans l'analyse des résultats concernant les traitements, car les autres étaient encore hospitalisés à la fin de l'étude.

En revanche, les données recueillies sur l'ensemble des patients seront utilisées pour décrire l'échantillon, afin d'être le plus représentatif possible.

Il est à noter que la population hospitalière est d'environ 370 patients hospitalisés à temps plein (en psychiatrie générale, hors patients à expression déficitaire et alcoologie), soit environ 8,5 fois la taille de notre échantillon.

## 2.1 Données socio-démographiques

### 2.1.1 Age et sexe des patients :

L'âge des patients est réparti de la manière suivante :

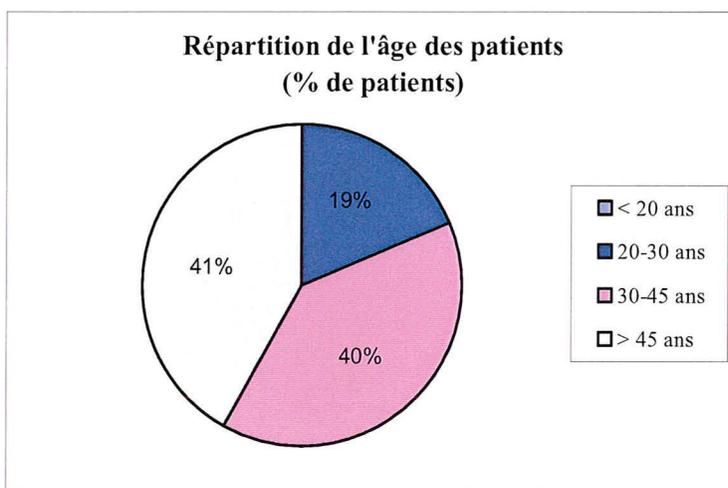


Figure 1 : Répartition de l'âge des patients

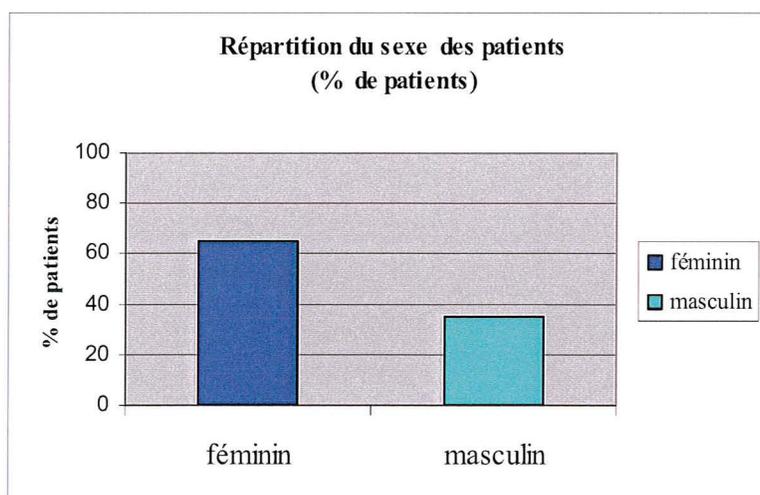


Figure 2 : Répartition du sexe des patients

Il apparaît ici que la majorité de l'échantillon a plus de 30 ans avec un âge moyen de 45 ans et qu'il s'agit d'une population majoritairement féminine (65,1 % de femmes) (figures 1 et 2).

### 2.1.2 La situation professionnelle :

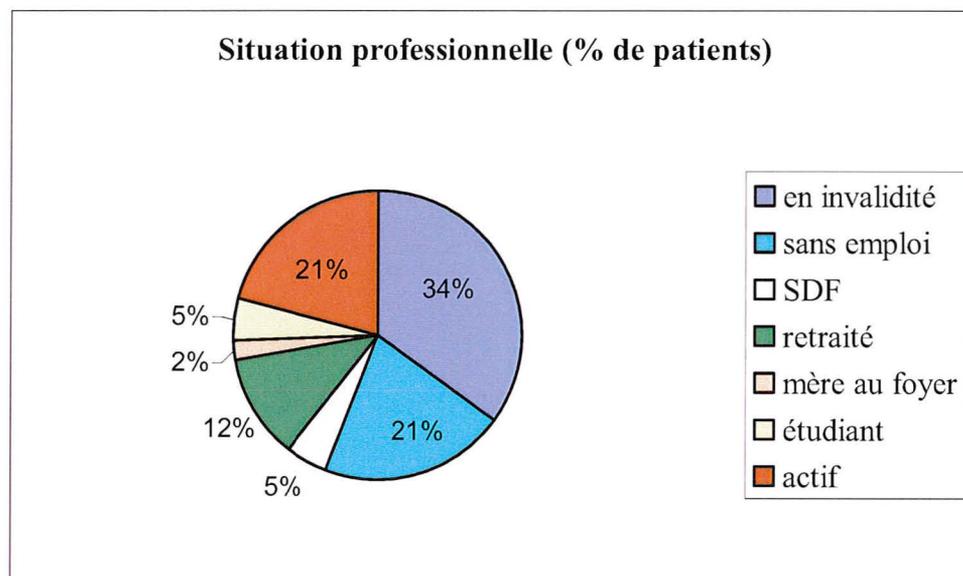


Figure 3 : Situation professionnelle

Il apparaît ici que la plupart des patients bipolaires représentant notre échantillon n'exerce aucune activité professionnelle (60,5 %), soit pour invalidité (15 patients), soit parce qu'ils n'arrivent pas à trouver un emploi (9 patients), soit ils sont sans domicile fixe (2 patients) (figure 3).

### 2.1.3 Le niveau d'étude :

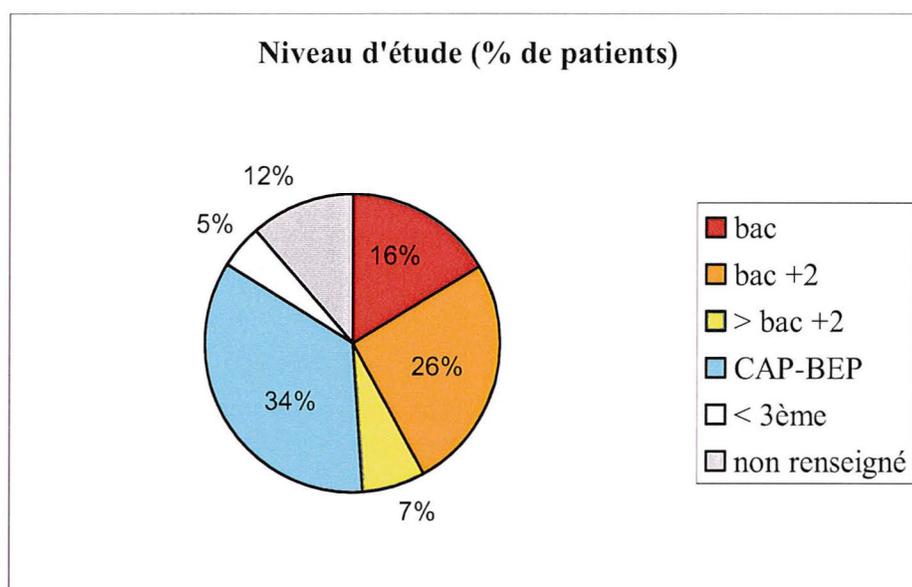


Figure 4 : Niveau d'étude

Les patients bipolaires ont pour la majorité de ceux dont on connaît le niveau d'étude (21 patients sur 38 renseignés), un niveau d'étude assez élevé, au moins égal à celui du baccalauréat (*figure 4*).

#### 2.1.4 La situation familiale :

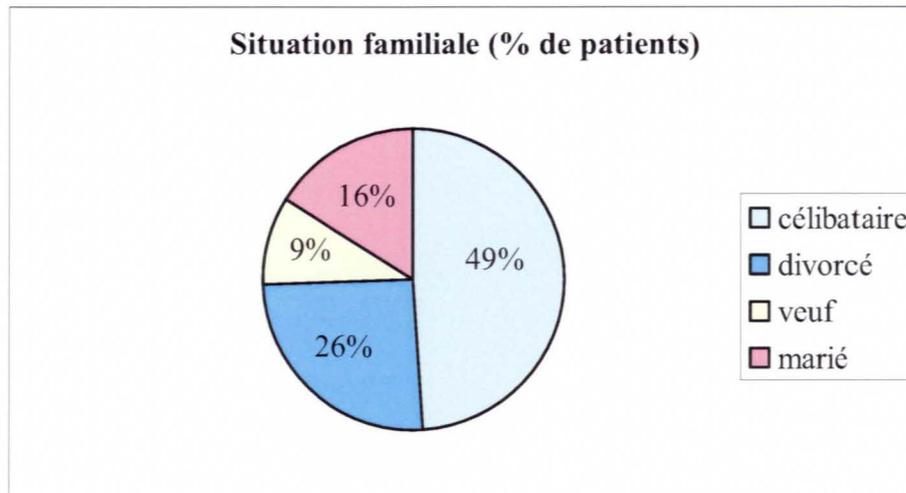


Figure 5 : Situation familiale

A la vue de ces résultats, les troubles bipolaires ne sont pas sans conséquence sur la situation familiale des patients. En effet, 16% des patients de notre échantillon sont mariés, environ  $\frac{1}{4}$  des patients d'entre eux est divorcé, et la moitié est célibataire (figure 5).

De plus, cette pathologie est à l'origine est à l'origine d'un repli social chez les patients bipolaires, puisque 79 % des patients de notre échantillon en sont victimes.

#### 2.1.5 Age d'apparition des troubles psychiatriques :

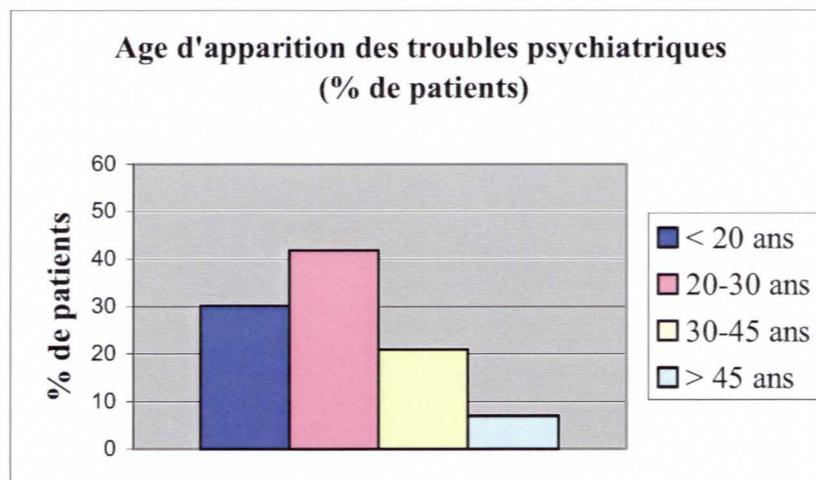
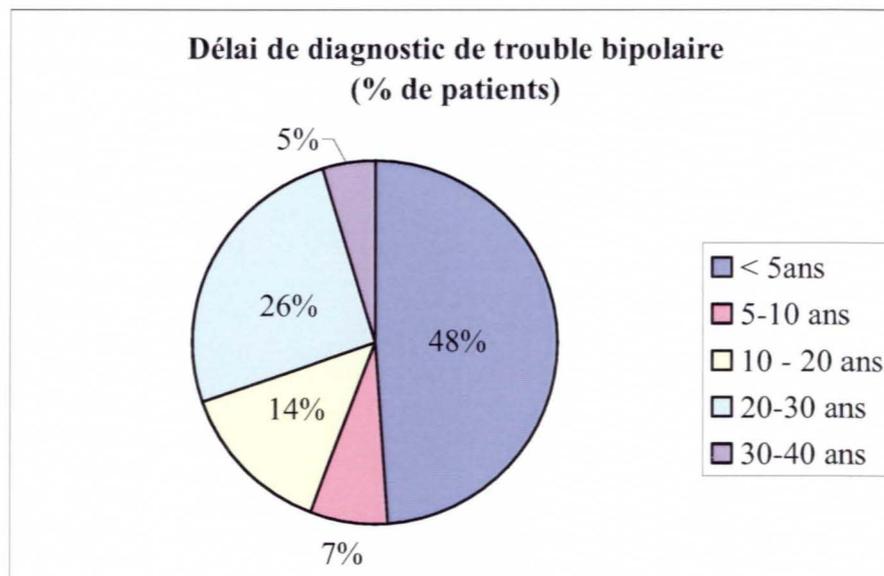


Figure 6 : Age d'apparition des troubles psychiatriques

Les troubles psychiatriques sont apparus pour environ  $\frac{3}{4}$  des patients (31 patients) avant 30 ans (*figure 6*). Pour seulement 3 patients, les premiers symptômes psychiatriques ont été observés après 45 ans.

#### 2.1.6 Délai entre l'apparition des troubles psychiatriques et le diagnostic de trouble bipolaire :



*Figure 7 : Délai de diagnostic du trouble bipolaire*

La majorité des patients de l'étude (55,8 %) a été diagnostiquée bipolaire dans les 10 ans qui ont suivi l'apparition des troubles psychiatriques, et pour la plupart (48,8 %), les 5 premières années ont suffi pour établir le diagnostic (*figure 7*).

### 2.1.7 Type d'hospitalisation :

En ce qui concerne l'ensemble de la population hospitalière du CHS de Saint-Egrève, 38,5 % des patients entrent à l'hôpital sous la contrainte.

Parmi les 43 patients, la majorité (27 patients), soit 62,8 % des patients de l'étude, a été hospitalisée sous la contrainte, c'est-à-dire en incluant hospitalisation d'office (HO) et hospitalisation à la demande d'un tiers (HDT).

Au CHS, la durée moyenne de séjour est de 28 jours. Dans cet échantillon, les patients sont pour les 2/3 d'entre eux, hospitalisés pendant une durée de 1 à 2 mois.

### 2.1.8 Motif d'hospitalisation :

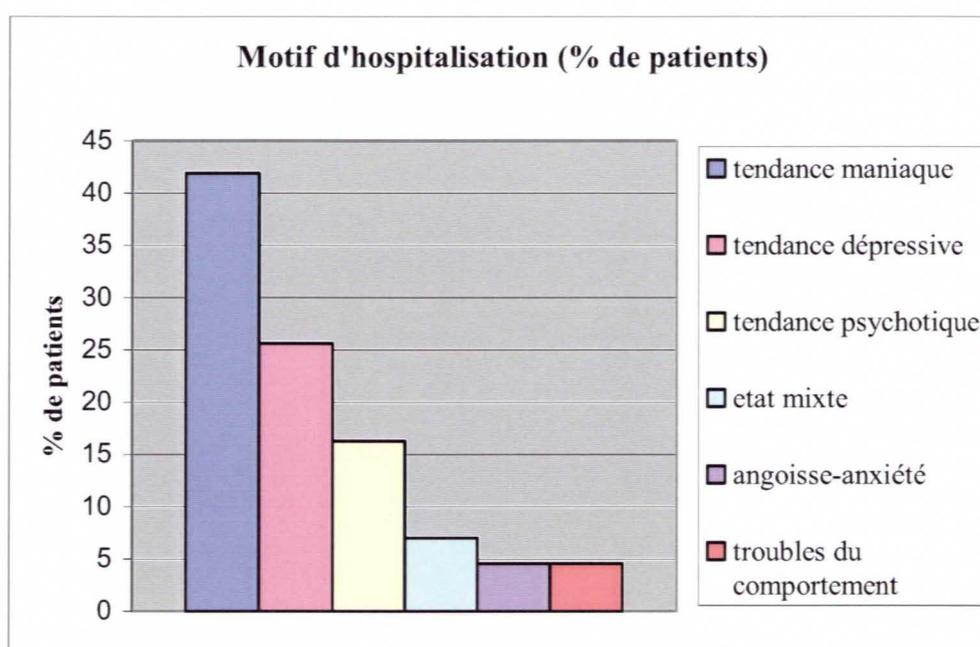


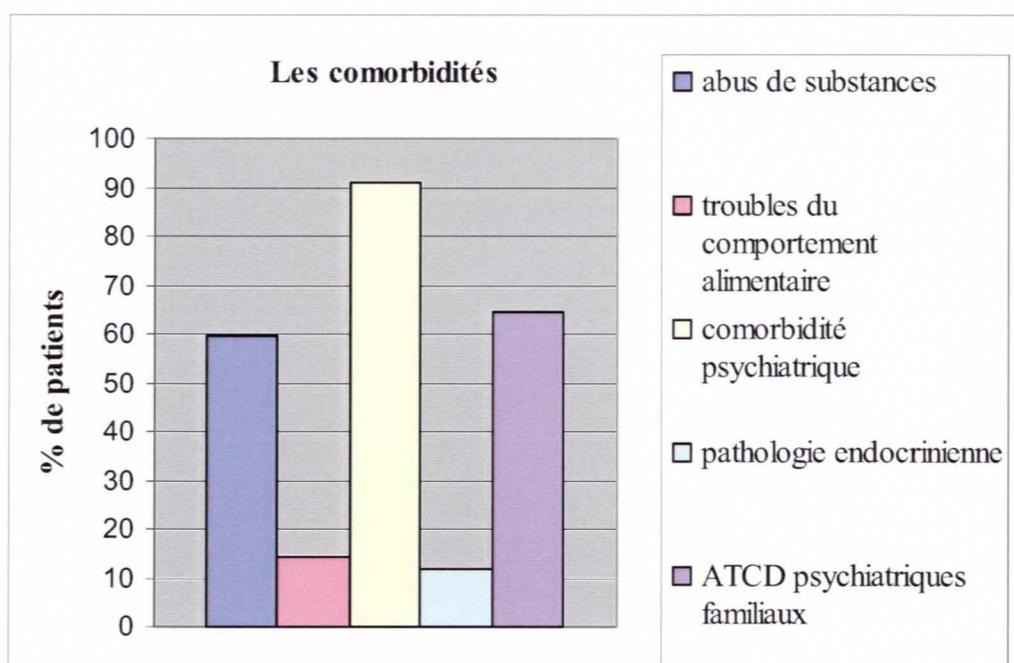
Figure 8 : Motif d'hospitalisation

D'après ces résultats, les patients atteints de troubles bipolaires sont le plus souvent hospitalisés dans un contexte maniaque (18 patients). De plus, 11 patients se trouvaient dans un état dépressif et 3 dans un état mixte lors de leur hospitalisation (figure 8).

### 2.1.9 Les comorbidités :

Environ 98% des patients de l'étude présentent une comorbidité aux troubles bipolaires.

La figure 9 représente la répartition des différents types de comorbidités présentés chez les patients bipolaires :



*Figure 9 : Les comorbidités*

Parmi les substances les plus fréquemment consommées par les patients bipolaires, on retrouve en première ligne l'alcool (72 %) puis le cannabis (40 %) et le tabac (36 %).

Il est à noter également qu'environ 2/3 des patients bipolaires ont des antécédents de troubles bipolaires dans leur famille.

## 2.2 Place des neuroleptiques atypiques dans la prise en charge des troubles bipolaires :

### 2.2.1 Place des différentes classes de molécules :

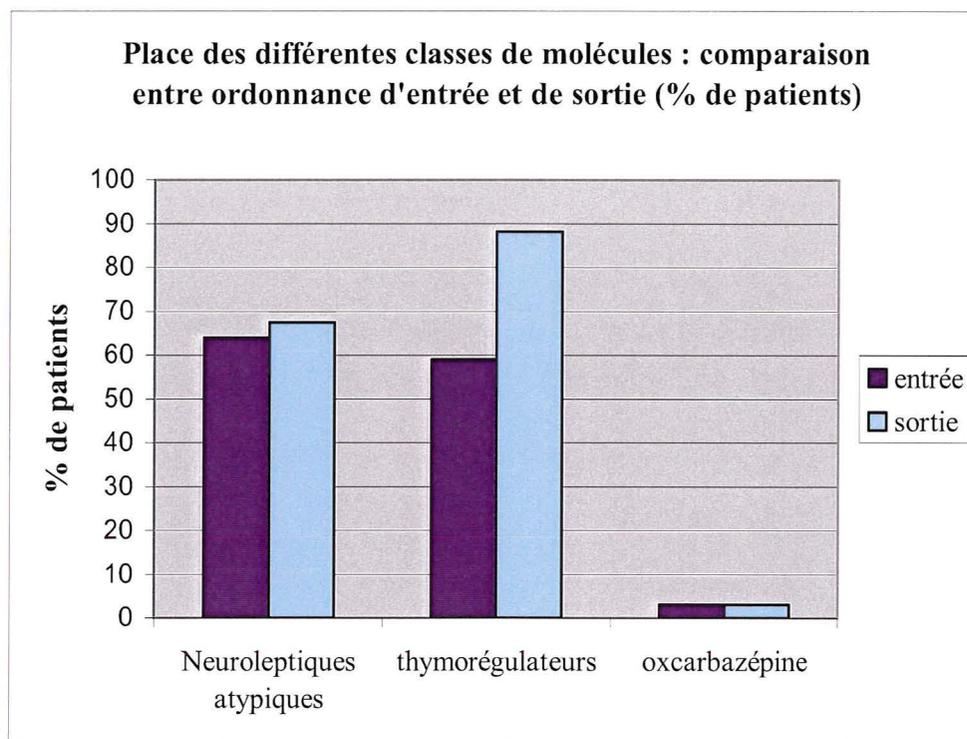
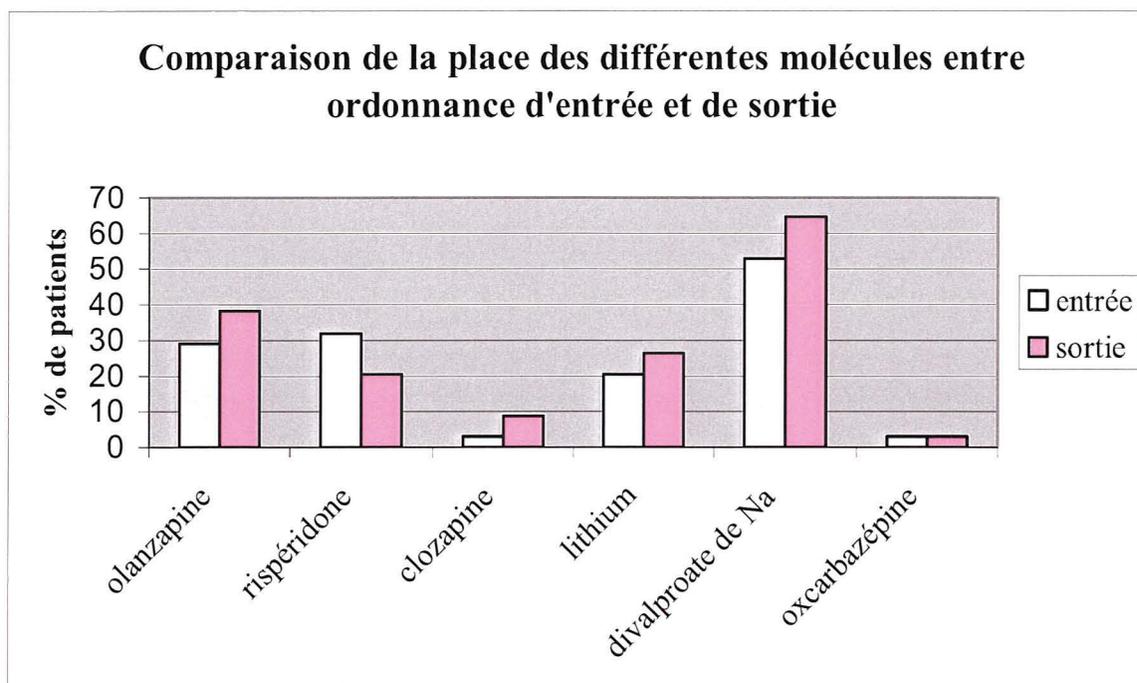


Figure 10 : Place des différentes classes de molécule: comparaison entre ordonnance d'entrée et de sortie (% de patients)

A l'entrée à l'hôpital, le traitement des patients comporte dans les mêmes proportions des neuroleptiques atypiques et des thymorégulateurs. En revanche, les thymorégulateurs sont présents chez un plus grand nombre de patients à la sortie. Le nombre de patients sous neuroleptiques atypiques a peu évolué (figure 10).

Un patient est traité par de l'oxcarbazépine à son entrée et à sa sortie de l'hôpital.

### 2.2.2 Place de chaque molécule



*Figure 11 : Comparaison de la des différentes molécules entre ordonnance d'entrée et de sortie.*

Le divalproate de sodium, le lithium, l'olanzapine et la rispéridone sont d'avantage prescrits que les autres molécules, ordonnance d'entrée et de sortie confondues.

Le nombre de patients traités par olanzapine, lithium ou divalproate de sodium a augmenté entre l'entrée et la sortie des patients de l'hôpital. Par contre, le nombre de prescriptions de rispéridone entre leur entrée et leur sortie a diminué de 11,5 %. Les différentes raisons de cette diminution sont décrites ci-dessous.

Chez un patient, l'olanzapine a remplacé la rispéridone, car elle a été considérée comme plus thymorégulatrice que cette dernière par le praticien. Pour 3 patients, le rispéridone a été remplacée par le divalproate de sodium. Les raisons évoquées ont été : une absence d'efficacité, un changement de diagnostic et l'apparition d'un épisode maniaque.

Un patient avait dans son traitement l'oxcarbazépine à son entrée et à sa sortie, mais l'olanzapine a été rajoutée à la sortie, car la monothérapie n'avait pas montré une efficacité suffisante.

### 2.2.3 Utilisation des neuroleptiques atypiques seuls ou associés

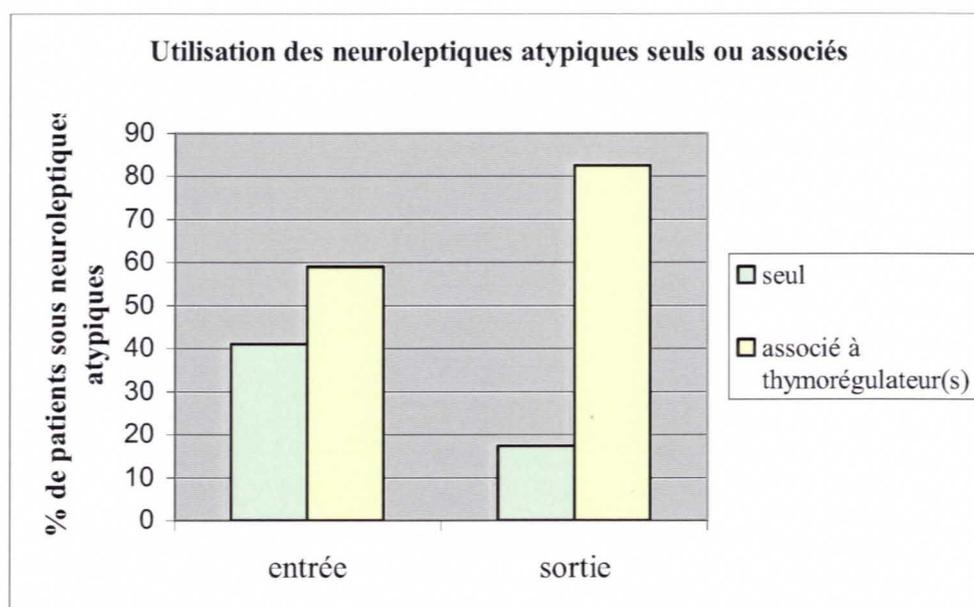


Figure 12 : Utilisation des neuroleptiques atypiques seuls ou associés

Pour la majorité des patients (59 %), le traitement par neuroleptique atypique est au départ associé à un traitement thymorégulateur et cette proportion augmente à la sortie de l'hôpital pour représenter 82,6 % d'entre eux (figure 12).

Parmi les trois molécules thymorégulatrices associées aux neuroleptiques atypiques, que sont le divalproate de sodium, le lithium et l'oxcarbazépine, le valproate est celle qui est le plus souvent associée aux neuroleptiques atypiques (figure 13).

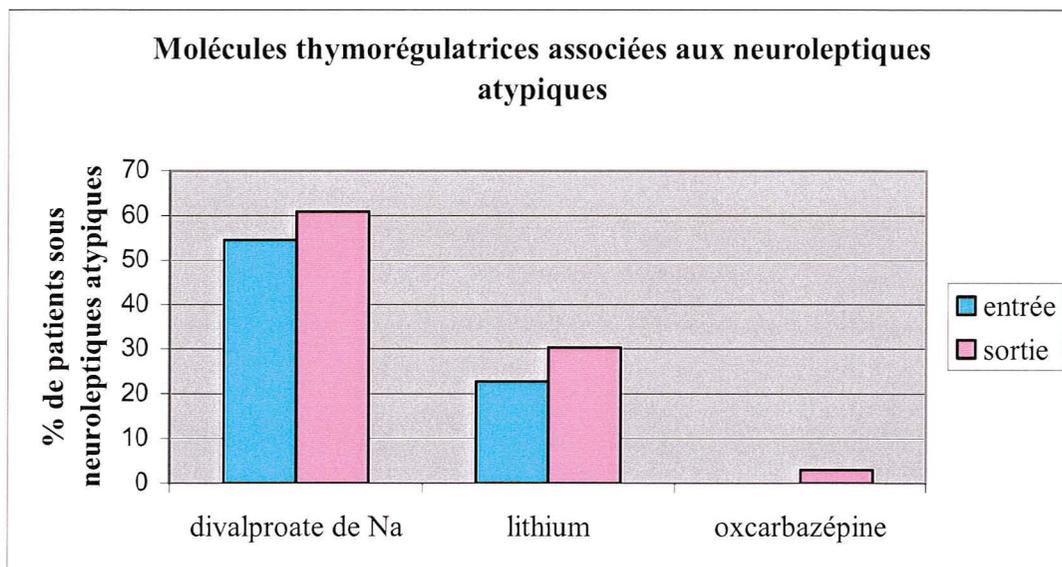


Figure 13 : Molécules associées aux neuroleptiques atypiques

#### 2.2.4 Association thymorégulateur/neuroleptique atypique

La rispéridone et l'olanzapine sont toutes les deux plus souvent associées au divalproate de sodium qu'au lithium ou à l'oxcarbazépine (*figures 14 et 15*).

Cependant, l'olanzapine est plus fréquemment associée au divalproate de sodium que la rispéridone, aussi bien à l'entrée qu'à la sortie du patient. En revanche, la rispéridone est plus souvent prescrite en association avec le lithium que ne l'est l'olanzapine (*figures 16 et 17*).

Parmi les 3 patients traités par clozapine, un seul traitement a été initié dès l'entrée du patient. Tous les patients (n=3) étaient sous clozapine à leur sortie. La clozapine a été associée de manière équivalente au divalproate de sodium ou au lithium.

Un patient a été traité à son entrée et à sa sortie par l'association divalproate/lithium/clozapine. Pour les deux autres patients : l'un était traité par divalproate de sodium et clozapine, et l'autre par lithium et clozapine.

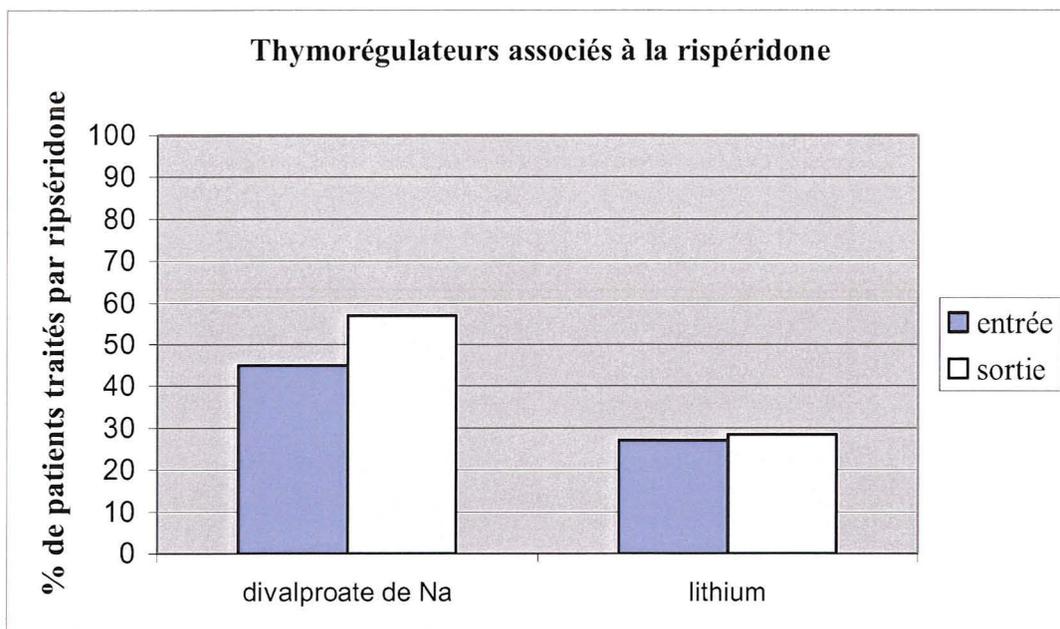


Figure 14 : thymorégulateurs associés à la rispéridone

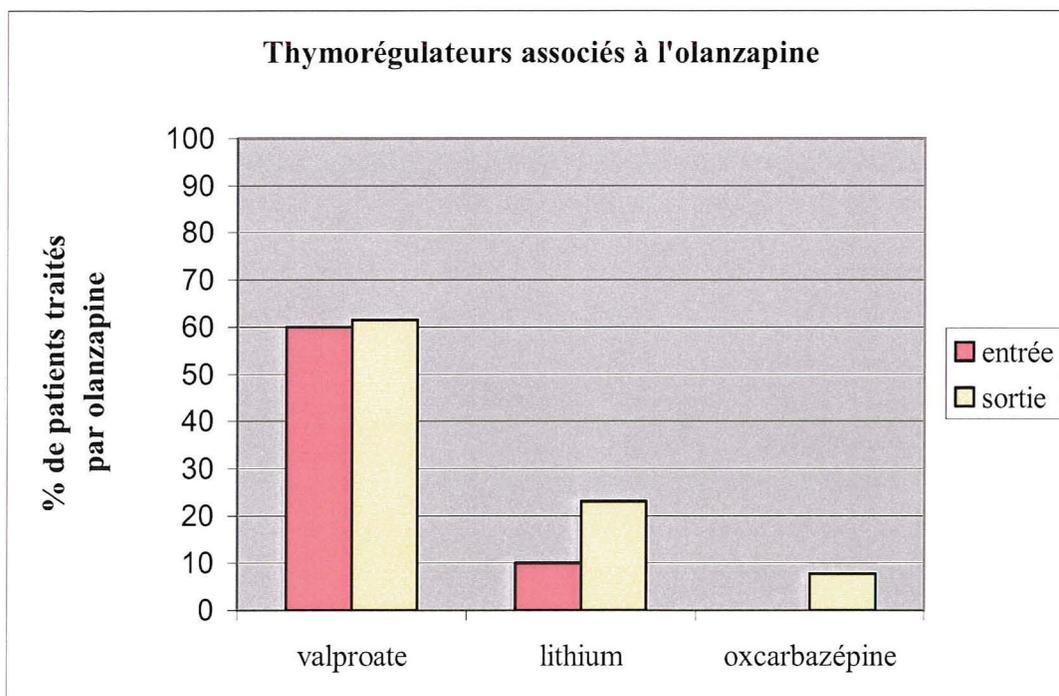


Figure 15 : Thymorégulateurs associés à l'olanzapine

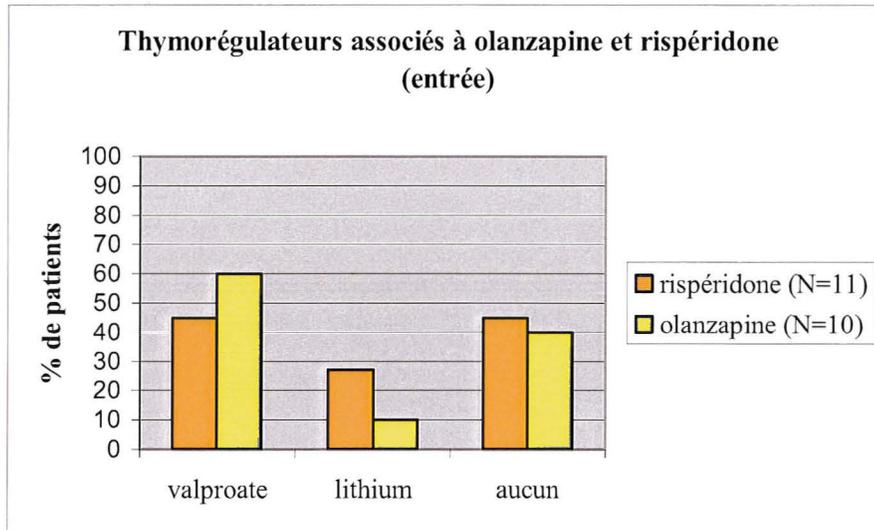


Figure 16 : Thymorégulateurs associés à l'olanzapine et la rispéridone à l'entrée des patients à l'hôpital (N = nombre de patients).

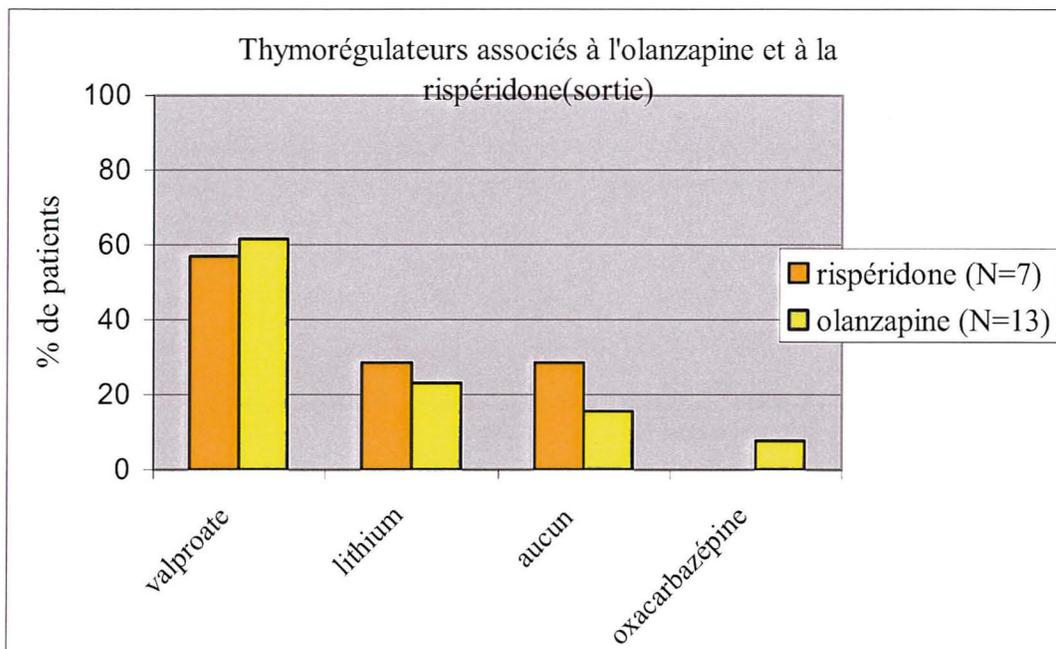


Figure 17 : Thymorégulateurs associés à l'olanzapine et la rispéridone à la sortie des patients de l'hôpital (N = nombre de patients).

### 2.2.5 Les effets indésirables:

Parmi les 10 patients prenant de l'olanzapine, pour deux d'entre eux, la posologie a du être diminuée, voir le médicament arrêté, l'un pour somnolence, l'autre pour prise de poids.

Pour les 11 patients initialement sous rispéridone, deux d'entre eux ont souffert de symptômes extrapyramidaux. Chez l'un la posologie a été diminuée, et pour l'autre, elle a été remplacée par l'olanzapine.

### 2.2.6 Autres traitements prescrits chez les patients bipolaires :

La majorité des patients de cette étude est traitée par d'autres molécules psychotropes associées à leur traitement par neuroleptique ou thymorégulateur (*figure 18*). En effet, 88,5 % des patients ont eu au cours de leur hospitalisation une benzodiazépine dans leur traitement, 57,1 % d'entre eux ont eu un neuroleptique classique et 30 % un antidépresseur.

- Les benzodiazépines :

Pour les patients qui ont eu des benzodiazépines à leur entrée [28 patients], celles-ci ont été arrêtées par la suite [12] ou leur posologie diminuée [5], soit pour somnolence diurne [6] soit parce qu'elles n'étaient plus nécessaires [8], ou alors à éviter [3].

- Les neuroleptiques classiques :

Sur les 29 prescriptions de neuroleptiques classiques chez les 34 patients bipolaires de cette étude, 13 ont été arrêtées. Pour 7 d'entre eux, les neuroleptiques classiques n'étaient plus considérés comme nécessaires par le médecin clinicien, 3 ont montré une intolérance à ce type de molécule et chez 3 patients le traitement n'a pas été efficace.

Pour un patient, le traitement par cyamémazine (tercian®) a du être arrêté pour somnolence, et pour un autre ce sont la somnolence et l'apparition d'un bloc de branches qui ont conduit à

stopper le traitement. Le troisième patient a présenté des symptômes extrapyramidaux suite à la prise de zuclopenthixol (clopixol®).

Les symptômes extrapyramidaux ont été constatés chez 2 autres patients suite à la prise de cyamémazine (tercian®) ou de alimémazine (théralène®), mais n'ont occasionnés que des réductions de posologies.

Les posologies des neuroleptiques classiques ont été réduites pour 4 de ces 29 prescriptions. Pour 2 patients le traitement a été mal toléré : 2 ont présenté des symptômes extrapyramidaux (cf ci-dessus) et, alors que pour les 2 autres, la posologie prescrite n'a plus été jugée nécessaire par le médecin clinicien (loxapac® et tercián®).

- Les antidépresseurs

Il est à noter que 10 patients ont été traités par antidépresseur au cours de leur hospitalisation, soit environ 30% de l'échantillon. Pour chacun d'entre eux, l'antidépresseur était associé à un thymorégulateur ou un neuroleptique.

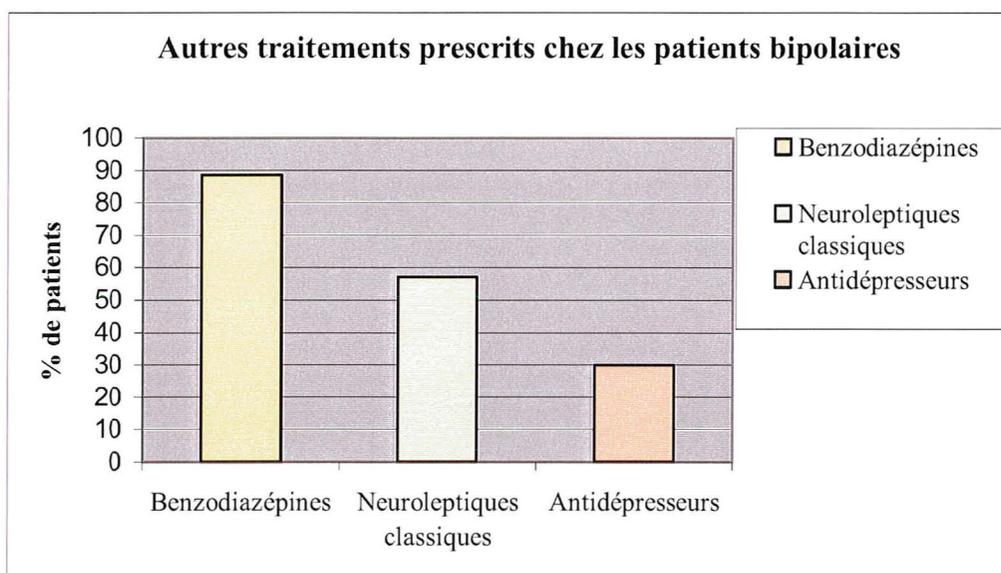


Figure 18 : Autres Traitements prescrits chez les patients bipolaires

### 3 DISCUSSION

#### 3.1 Les données socio-démographiques :

##### 3.1.1 Age et sexe des patients :

La majorité de l'échantillon a plus de 30 ans et il s'agit d'une population majoritairement féminine (*figures 1 et 2*). Dans la littérature, le sexe ratio retrouvé pour les troubles bipolaires est de 1, alors que dans cette étude, il s'élève à 1,8 en faveur des femmes<sup>7</sup>.

La moyenne d'âge de 45 ans a également été retrouvée dans une étude conduite en France sur 137 patients bipolaires hospitalisés pour épisode maniaque durant les 3 mois qui ont suivis leur hospitalisation<sup>13</sup>.

Au CHS de Saint- Egrève, l'âge moyen est de 41 ans et la population est majoritairement masculine (58 % d'hommes).

Si l'âge de notre échantillon est conforme aux données de la littérature et à l'âge moyen des patients hospitalisés au centre hospitalier de Saint-Egrève, la prédominance du sexe féminin n'est pas retrouvée par ailleurs.

##### 3.1.2 La situation socio-professionnelle et familiale :

La littérature donne un taux de chômage de 30% au sein de la population bipolaire<sup>10,11</sup>. Dans cette étude, la majorité des patients n'exercent aucune activité professionnelle et les ¾ vivent dans une situation de repli social, ce qui témoigne du fait que la population hospitalisée soit la plus touchée parmi les patients atteints de troubles bipolaires (*figure 3*).

Cette pathologie a donc des conséquences néfastes sur la vie sociale et professionnelle. Celles-ci sont également visibles au niveau de la situation familiale des patients, puisque environ ¼ des patients sont divorcés et la moitié est célibataire (*figure 5*).

On retrouve dans la littérature un taux de patients bipolaires divorcés compris entre 57 à 73%<sup>10,11</sup>. D'après les données de cette recherche, le résultat est 2 à 3 fois moins élevé. Il est à noter que les patients de notre échantillon, compte tenu de leur hospitalisation, font partie des cas sévères de patients bipolaires. Comme nous l'avons vu précédemment, cette pathologie peut entraîner un handicap social important, allant à l'encontre du mariage et donc d'un éventuel divorce. Les patients de notre échantillon ont présenté leurs premiers symptômes psychiatriques pour les ¾ d'entre eux avant 30 ans, ce qui correspond aux années classiques d'investissement dans le mariage. Ceci pourrait donc expliquer qu'assez peu de patients soient mariés ou divorcés.

### 3.1.3 Age d'apparition des troubles psychiatriques :

Les résultats obtenus concernant l'âge d'apparition des troubles bipolaires ainsi que les données récentes montrent que 30 % des patients présentent un début précoce de trouble bipolaire (avant 20 ans), de moins bon pronostic (*figure 6*)<sup>4</sup>.

De plus, cette pathologie se révèle chez une population jeune : avant 30 ans pour les ¾ d'entre eux.

### 3.1.4 Délai entre l'apparition des troubles psychiatriques et le diagnostic de trouble bipolaire :

Plus de la moitié des patients de notre échantillon ont été diagnostiqués bipolaires dans les 10 ans qui ont suivi l'apparition des symptômes (*figure 7*).

Des résultats comparables ont été retrouvés lors d'une étude multicentrique française (EPIDEP), au cours de laquelle 42 % des patients bipolaires ont eu un diagnostic correct dans un délai inférieur à 5 ans, 17 % entre 5-10 ans et 41 % dans un délai de plus de 10 ans<sup>6</sup>.

Selon les données de la littérature, il se passe en moyenne 8-10 ans entre le début des troubles et le diagnostic correct<sup>2</sup>. En effet, les patients bipolaires sont très souvent dans un premier temps diagnostiqués comme dépressifs, psychopathes, hystériques, voire schizophrènes.

73 % des patients reçoivent au moins un diagnostic incorrect et 3 à 5 médecins sont vus avant que le bon diagnostic ne soit posé<sup>9</sup>. Malheureusement, ceci n'est pas sans conséquence, tant sur la vie sociale, familiale et professionnelle qu'en terme de mortalité incluant les décès par suicide des patients bipolaires (*figures 3 et 5*).

### 3.1.5 Type et motif d'hospitalisation :

Les résultats obtenus concernant le type d'hospitalisation, en majorité sous contrainte, met en évidence que l'hospitalisation d'un patient bipolaire répond souvent à une situation de crise, au cours de laquelle il n'a pas conscience du danger qu'il encourt pour lui et/ou pour son entourage.

Dans cette étude les patients ont été le plus souvent hospitalisés dans un contexte maniaque (*figure 8*). La plupart du temps le patient trouve dans cet état un sentiment de toute puissance : il est capable de dépenses inconsidérées comme de projets incroyables, qui peuvent le positionner lui et son entourage dans des situations particulièrement dangereuses, mais dont le patient n'a le plus souvent pas conscience. Ces situations à risque sont moins décrites lorsque le patient se situe dans une phase dépressive, ce qui pourrait expliquer que les patients soient d'avantage hospitalisés en phase maniaque ou hypomaniaque que dépressive.

De plus, ceci peut être rapproché du fait que la majorité des hospitalisations sont réalisées sous la contrainte, car la symptomatologie maniaque ou hypomaniaque est rarement perçue par le patient comme pathologique, mais plutôt comme avantageuse<sup>3</sup>.

### 3.1.6 Les comorbidités :

Environ 98% des patients de l'étude présentent une comorbidité aux troubles bipolaires. Ce résultat est bien supérieur à celui rapporté dans la littérature, suggérant un taux de comorbidité à 65%. En effet, les données récentes suggèrent que parmi les patients bipolaires,

42 % présentent des troubles anxieux, 42% des troubles d'utilisation de substances et 9,5 % de troubles du comportement alimentaire (*figure 9*)<sup>16</sup>.

On retrouve dans cet échantillon un taux d'abus ou de dépendance à l'alcool qui s'élève à 72% alors qu'il a été évalué à 46 % dans une étude épidémiologique<sup>12</sup>.

Ces résultats concernant les comorbidités, supérieurs à ceux retrouvés dans la littérature, peuvent s'expliquer par la spécificité de la population de l'échantillon qui correspond à des patients hospitalisés représentant les cas les plus extrêmes des patients bipolaires.

### 3.2 La place des neuroleptiques atypiques dans la prise en charge des troubles bipolaires

Une étude menée en France sur 137 patients diagnostiqués bipolaires et hospitalisés entre janvier 1998 et juin 1999, a analysé les traitements prescrits durant les 3 mois ayant suivis leur hospitalisation<sup>13</sup>. Cette étude a montré que 30 % des patients étaient sous neuroleptiques atypiques contre 79 % sous neuroleptique classique.

**En 2005, au CHS de Saint-Egrève, on retrouve 65% environ des patients bipolaires sous neuroleptiques atypiques contre 57 % de patients sous neuroleptiques classiques. La tendance semble peu à peu s'inverser, au profit des neuroleptiques atypiques.**

#### 3.2.1 Place des différentes classes de molécules et modalités de prescriptions des neuroleptiques atypiques

Les résultats de cette étude ont mis en évidence que les neuroleptiques atypiques sont prescrits dans les mêmes proportions à l'entrée ou à la sortie des patients de l'hôpital. En revanche, les thymorégulateurs, prescrits aussi fréquemment que les neuroleptiques atypiques chez les patients à leur entrée, le sont d'avantage à leur sortie (*figure 10*).

En effet, le lithium et le divalproate sont plus souvent présents dans le traitement des patients à leur sortie qu'à leur entrée. Ceci est à relier au fait que la prescription de neuroleptique atypique sans thymorégulateur est passée de 41 % à 17,4 % entre l'entrée et la sortie des patients de l'hôpital, pour une augmentation de l'association neuroleptique atypique/thymorégulateur de 59 % à 82,6 % (*figures 11 et 12*).

Cette tendance à favoriser l'association neuroleptique/thymorégulateur a été également constatée au cours de l'étude réalisée par Olié et Lévy citée précédemment, où 62 % des patients ont reçu une association neuroleptique atypique/thymorégulateur, 14 % un neuroleptique seul et 22% un thymorégulateur sans neuroleptique.

De plus, après trente jours d'hospitalisation la proportion de patients recevant un neuroleptique seul est passée de 33% à 18 % tandis que celle des patients recevant une association médicamenteuse neuroleptique/thymorégulateur est passée de 48% à 64 %<sup>13</sup>.

L'association de neuroleptiques atypiques (rispéridone et olanzapine) aux thymorégulateurs a en effet démontré sa supériorité par rapport à la monothérapie au cours de plusieurs études.

Sachs et ses collaborateurs ont mené une étude randomisée, contrôlée versus placebo en double aveugle, pour évaluer l'efficacité et la tolérance de la rispéridone en association aux thymorégulateurs (lithium et valproate)<sup>68</sup>. Cette étude, réalisée sur 156 patients bipolaires pendant 3 semaines, a montré que l'association rispéridone/thymorégulateur était plus efficace que la monothérapie par thymorégulateur, et aussi efficace que l'association halopéridol et thymorégulateur pour le contrôle de l'épisode maniaque. De plus, le traitement par l'association rispéridone et thymorégulateur a été assez bien toléré, puisque 17% des patients ont du prendre un traitement correcteur de symptômes extrapyramidaux, contre 8% pour le placebo et 38% pour le groupe halopéridol.

Une étude de six semaines menée par Tohen et son équipe, randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo, a comparé l'efficacité de l'association olanzapine/valproate ou lithium à celle de la monothérapie par valproate ou lithium dans le traitement de la manie aiguë ou de l'épisode mixte. La bithérapie (olanzapine/thymorégulateur) s'est révélée être plus efficace que la monothérapie par thymorégulateur dans le traitement de l'épisode maniaque ou de l'épisode mixte <sup>69</sup>.

Au cours d'une étude récente contrôlée versus placebo et réalisée chez des patients qui avaient pour traitement de l'olanzapine associée au valproate ou au lithium, Tohen et ses collaborateurs, ont mis en évidence que 55,3 % des patients sous placebo contre 36,7 % des patients traités par olanzapine ont rechuté dans les 18 mois <sup>70</sup>.

Selon les recommandations, la clozapine est envisagée en dernière intention dans la prise en charge des troubles bipolaires, du fait du risque d'agranulocytose. Dans cette étude, le nombre de patients suivant un traitement par clozapine est assez restreint : 1 à l'entrée à l'hôpital et 3 à la sortie. Pour 2 d'entre eux, cette molécule a été instaurée au cours de leur hospitalisation après échec des neuroleptiques classiques. Pour le 3<sup>ème</sup> patient, la posologie a été augmentée au cours de l'hospitalisation après dosage plasmatique (clozapinémie trop basse), mais aucun traitement antérieur par neuroleptique atypique n'a été prescrit <sup>38,40,41</sup>.

Le valproate est deux fois plus souvent associé aux neuroleptiques atypiques que le lithium, (*figure 13*).

D'après certaines recommandations, des données suggèrent que les thymorégulateurs anticonvulsivants sont le traitement de premier choix pour les patients atteints de trouble bipolaire associé à un abus de substances. Les recommandations les plus récentes sont en 1<sup>ère</sup> intention la prescription de divalproate. Certains auteurs suggèrent que cette molécule réduirait la consommation d'alcool en diminuant le besoin de boire et réduirait les symptômes

de sevrage alcoolique. De plus, il semble bien toléré. La forte proportion de patients présentant un abus de substance (59,5 %) au sein de notre étude pourrait expliquer la place du valproate par rapport au lithium au sein des prescriptions (*figure 10*)<sup>71, 72</sup>.

La Risperidone plus souvent prescrite en association au lithium que l'olanzapine (*figures 14 et 15*). Ce résultat concorde avec une étude rétrospective menée par Masand et ses collaborateurs comparant la rispéridone et l'olanzapine. En effet, cette étude montre que le traitement par olanzapine nécessite des doses plus élevées de lithium que la rispéridone, donc expose à un risque d'effets indésirables plus important<sup>59</sup>.

### 3.2.2 La tolérance des neuroleptiques atypiques

En ce qui concerne la tolérance de neuroleptiques atypiques, les effets indésirables observés au cours de ce travail concorde avec ceux retrouvés dans la littérature.

En effet, parmi les effets indésirables le plus souvent répertoriés suite à la prise d'olanzapine, on note la somnolence et la prise de poids, qui ont toutes les 2 occasionné une diminution de posologie chez 2 de nos patients<sup>29, 47, 52, 54, 55, 73</sup>.

De plus, les symptômes extrapyramidaux, effet indésirable le plus souvent induit par la rispéridone, a été constaté chez 2 de nos patients<sup>50</sup>. Chez le premier la posologie a été diminuée, et pour l'autre, elle a été remplacée par l'olanzapine.

### 3.2.3 Les traitements associés aux neuroleptiques atypiques :

Au cours de leur hospitalisation, 88,5 % des patients ont eu un traitement par benzodiazépine, 57,1% par neuroleptique classique et 30 % un antidépresseur (*figure 18*).

Ceci s'explique par la fréquence des signes d'anxiété et d'agitation très fréquemment présents chez les patients bipolaires à leur entrée à l'hôpital et la situation de crise dans laquelle ils se trouvent.

- Les benzodiazépines

D'après les recommandations en vigueur, dans le cas où un traitement par benzodiazépine est instauré, il doit être de courte durée<sup>38, 40</sup>. Parmi les 28 patients ayant eu un traitement par benzodiazépine, 8 ont vu leur traitement stoppé car il n'était plus nécessaire et 3 parce que ce type de molécule était à éviter.

En effet, les benzodiazépines sont des molécules pouvant induire une dépendance importante et les patients bipolaires ont déjà un risque de comportement addictif important, ce qui explique que les médecins souhaitent en général éviter un risque supplémentaire de dépendance.

- Les neuroleptiques classiques :

Même si les neuroleptiques classiques sont moins prescrits que les benzodiazépines, plus de la moitié des patients ont eu un neuroleptique classique au cours de leur hospitalisation. Toutefois, ces prescriptions ont subi quelques modifications. Ces molécules ont été arrêtées chez 13 patients et leur posologie diminuée chez 4 d'entre eux.

Pour 2 patients, la clozapine est venue remplacer un neuroleptique classique car le traitement n'était pas efficace. Chez un patient, l'olanzapine a été prescrite à la place de l'halopéridol, jugé inefficace, et chez un autre patient, la rispéridone est venue remplacer la loxapine, non considérée par le médecin clinicien comme un traitement neuroleptique au long cours et utilisée pour calmer l'agitation du patient. Pour 2 autres patients, le neuroleptique classique par voie orale a été remplacé par un neuroleptique classique par voie intramusculaire, tenant compte ainsi des problèmes d'observance des patients.

- Les antidépresseurs

Malgré le risque d'induction de virage maniaque chez le patient bipolaire, 30% des patients ont eu un traitement par antidépresseur au cours de leur hospitalisation. Toutefois, comme le préconisent les recommandations pour la prise en charge de l'épisode dépressif, tous avaient également un traitement thymorégulateur, minimisant ainsi ce risque<sup>25</sup>.

### 3.2.4 Le respect des autorisations de mise sur le marché

La prescription des traitements concernant la prise en charge des troubles bipolaires se fait en générale, selon les résultats de ce travail, dans le respect de leur autorisation de mise sur le marché. En effet, une seule prescription a été effectuée hors AMM parmi les patients inclus dans ce travail. Un patient a été traité par oxcarbazépine (Trileptal®), et celle-ci n'a pas encore son indication en France dans le traitement des troubles bipolaires, même si son efficacité a été démontrée dans de nombreux travaux<sup>32, 33, 74, 75</sup>.

### 3.3 Les limites

Cette étude a été réalisée sur des données concernant des patients hospitalisés. En conséquent, ces résultats reflètent des situations aiguës concernant les patients bipolaires, qui pourraient expliquer des résultats différents de ceux retrouvés dans la littérature, notamment en ce qui concerne les comorbidités.

Toutes les modifications de prescriptions effectuées dans l'intervalle entrée et sortie du patient de l'hôpital n'ont pas été retenues. Ceci a permis de ne pas avoir trop de données, mais des données pertinentes, sélectionnées grâce à l'élaboration du questionnaire (*annexe 1*).

L'introduction et le retrait de certains traitements et l'intolérance à certaines molécules entre ces deux moments n'ont donc pas été retenus pour l'analyse des résultats.

D'autre part, il faut noter que la majorité des patients (20 sur les 34) étaient dès leur entrée à l'hôpital, traitée par une bithérapie neuroleptique/thymorégulateur qui ne doit être selon les recommandations en vigueur, qu'une deuxième intention<sup>38,40, 41</sup>. Cependant, lors d'épisodes sévères, la bithérapie peut être instaurée en premier lieu : **la gravité de l'épisode est donc un facteur déterminant de la prise en charge**. Toutefois, le respect des consensus reste difficile à évaluer, car nous ne disposons pas des traitements juste avant l'entrée du patient à l'hôpital et pas non plus des traitements intermédiaires entre l'entrée et la sortie du patient de l'hôpital.

Enfin, il aurait été intéressant de disposer des posologies des neuroleptiques atypiques administrées aux patients, pour pouvoir confirmer le fait que l'association de l'olanzapine au lithium nécessite des doses de lithium supérieures à celles administrées lorsqu'il est associé à la rispéridone<sup>59</sup>.

### 3.4 Perspectives thérapeutiques

Il existe actuellement plusieurs molécules, qui n'ont pas encore obtenue leur autorisation de mise sur le marché en France dans la prise en charge des épisodes maniaques, mais qui ont cependant fait leur preuve dans ce domaine au cours de différents travaux. Voici, ci-dessous, les différentes thérapeutiques concernées.

L'oxacarbazépine s'est révélée supérieure à la carbamazépine, surtout pour ce qui est des effets indésirables tels que nausées, céphalées, diplopie, vertiges, somnolence.

Cette molécule est au niveau structural similaire à la carbamazépine, mais ne produit pas de métabolite époxyde, donc entraîne beaucoup moins d'intolérances et présente moins d'interactions médicamenteuses.

Certains des effets indésirables rencontrés suite à la prise de carbamazépine, ne sont pas causés par la carbamazépine elle-même mais par ses métabolites actifs toxiques, notamment

son époxyde. Pour contrer cette métabolisation, un dérivé de la carbamazépine a été synthétisé, par addition d'une fonction cétone sur le carbone 10 de la molécule tricyclique.

Puisque le dérivé cétonique est déjà oxydé, l'oxydation par le cytochrome P450 est inhibée et l'oxacarbazépine est directement réduite en dérivé monohydroxylé, qui est considéré comme le métabolite actif<sup>76</sup>.

Une étude rétrospective menée sur 249 patients diagnostiqués bipolaires et traités par oxacarbazépine au cours de 22 mois a permis d'évaluer l'efficacité et la tolérance de cette molécule<sup>74</sup>.

Les patients traités par oxacarbazépine ont montré une réduction significative des symptômes. Elle présente un effet à la fois sur la manie aiguë et des effets antidépresseurs aussi bien en monothérapie qu'en thérapie adjuvante. De plus, elle ne serait pas à l'origine d'une prise de poids. Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont : nausées, rash cutané, vertiges, irritabilité et agitation.

Deux études réalisées en double aveugle chez 89 patients hospitalisés pour épisode maniaque aigu, ont comparé l'efficacité et la tolérance d'une part de l'oxacarbazépine et de l'halopéridol et d'autre part de l'oxacarbazépine et du lithium<sup>32,33,75</sup>. L'efficacité retrouvée dans les deux études est comparable entre les molécules testées. En ce qui concerne les effets indésirables, ils ont été trois fois plus importants dans le groupe traité par halopéridol par rapport au groupe traité par oxacarbazépine (rigidité musculaire, troubles extrapyramidaux, diminution de la libido, apathie). Par contre, la tolérance de l'oxacarbazépine et du lithium s'est révélée comparable.

Le clinicien peut également se tourner vers d'autres thérapeutiques innovatrices telles que le lévétiracétam, ou alors la phénytoïne, le topiramate et la lamotrigine<sup>77-79</sup>.

La lamotrigine, qui a obtenu une indication officielle aux Etats-Unis dans la prévention des récurrences maniaques et dépressives se singularise par une action prédominante sur les récurrences dépressives <sup>36</sup>.

La gabapentine avait été positionnée comme thymorégulateur potentiel. Néanmoins, de récentes études n'ont pas permis de confirmer cette propriété<sup>80</sup>.

Bien que la gabapentine et le topiramate n'aient pas démontré avoir une activité antimaniaque supérieure au placebo, le premier réduirait l'anxiété et l'abus de substances et le deuxième atténuerait le gain de poids associé aux neuroleptiques atypiques <sup>77</sup>.

Les inhibiteurs calciques, le clonazépam, et l'aripiprazole, auraient aussi une certaine efficacité dans ce type de troubles ; ils ont surtout été étudiés dans le traitement des états maniaques <sup>41-43,45</sup>.

Les oméga3 et la calcitonine peuvent être envisagés, mais seulement si le patient n'est pas suffisamment contrôlé à l'aide des thérapeutiques classiques <sup>81</sup>.

THESE SOUTENUE PAR : Céline Paquet

TITRE : Place des neuroleptiques atypiques dans la prise en charge des troubles bipolaires en milieu hospitalier. Enquête au centre hospitalier de Saint-Egrève.

## CONCLUSION

Les troubles bipolaires, ancienne psychose maniaco-dépressive, sont définis par l'alternance d'épisodes maniaques et dépressifs. Cette pathologie constitue un véritable problème de santé publique par l'handicap qu'elle cause et par les coûts directs et indirects qu'elle entraîne. En effet, les troubles bipolaires ont des conséquences néfastes tant au niveau de l'entourage familial du patient, que sur le plan social et professionnel.

La prise en charge de ce trouble nécessite la prescription de thymorégulateurs. Ces traitements ont été pendant de nombreuses années constitués du lithium, du valproate de sodium, de la carbamazépine et des neuroleptiques classiques. Cependant, ces derniers peuvent être à l'origine de nombreux effets indésirables, causes d'une mauvaise observance du patient.

Les neuroleptiques atypiques constituent une alternative à l'utilisation de ces molécules. Des études ont décrit une efficacité comparable entre l'olanzapine, la rispéridone et la clozapine et une meilleure tolérance par rapport aux neuroleptiques classiques dans la prise en charge de l'épisode maniaque.

Une étude prospective a été réalisée au centre hospitalier de Saint-Egrève sur 43 patients bipolaires hospitalisés, afin d'analyser la place des neuroleptiques atypiques dans l'arsenal thérapeutique de la prise en charge des troubles bipolaires.

Le type de prescription a été analysé (utilisation des neuroleptiques atypiques en monothérapie ou en association à un thymorégulateur par exemple).

L'inclusion des patients s'est déroulée du 1<sup>er</sup> octobre 2005 au 03 janvier 2006. Les dossiers infirmiers et médicaux des patients ont été consultés à leur entrée et à leur sortie de l'hôpital.

Environ 60 % des patients hospitalisés sont traités à l'entrée et à la sortie de l'hôpital par neuroleptique atypique. Parmi ces molécules, l'olanzapine et la rispéridone sont d'avantage prescrites par rapport à la clozapine, du fait de son risque d'agranulocytose.

Plusieurs études ont montré que l'association neuroleptique atypique/thymorégulateur était plus efficace qu'une utilisation de thymorégulateur en monothérapie. Les résultats retrouvés dans ce travail vont dans ce sens, puisque parmi les patients traités par neuroleptique atypique, 59% d'entre eux à la entrée et 82,6 % à la sortie, sont traités par neuroleptique atypique associé à un thymorégulateur. En revanche, la rispéridone est plus souvent prescrite avec le lithium car l'association du lithium à l'olanzapine nécessite des doses plus importantes et donc un risque d'effet indésirable plus élevé. De plus, le valproate de sodium reste majoritairement prescrit avec les neuroleptiques atypiques par rapport au lithium. Il serait le traitement de premier choix lorsqu'il existe une addiction à certaines substances (59,5 % de notre échantillon présente une addiction).

Les effets indésirables observés au cours de ce travail suite à la prise de neuroleptiques atypiques concordent avec ceux retrouvés dans la littérature. Suite à la prise d'olanzapine, ce sont la somnolence et la prise de poids qui ont été le plus souvent retrouvés. Les symptômes extrapyramidaux sont le plus souvent induits par la rispéridone.

Enfin, la clozapine, en accord avec les recommandations, a été instaurée après échec des autres thérapeutiques.

Cette étude montre donc qu'il est souvent nécessaire d'associer plusieurs molécules afin d'obtenir une stabilisation du patient, mais ceci étant associé à une augmentation du risque d'apparition d'effets indésirables pouvant être à l'origine d'une mauvaise observance du patient.

Le clinicien peut se tourner vers d'autres thérapeutiques innovatrices telles que la phénytoïne et la lamotrigine, mais également les oméga3 et la calcitonine si le patient n'est pas suffisamment contrôlé par les thérapeutiques classiques.

De plus, de nouveaux anticonvulsivants sont déjà utilisés dans certains pays comme thymorégulateurs. Il s'agit notamment de la gabapentine et du topiramate. A l'heure actuelle, de nombreux travaux s'attachent à mieux connaître les mécanismes d'action de ces molécules.

La découverte de nouvelles molécules permet de proposer aux patients un plus grand choix d'alternatives médicamenteuses afin de répondre aux mieux à la grande diversité clinique des troubles bipolaires. Ces connaissances ne prennent sens que si les patients sont en mesure de bénéficier le plus rapidement possible de ces avancées. Ainsi, un effort important reste à fournir en termes de diffusion de l'information, permettant un diagnostic précoce. En effet, une plus grande diffusion d'informations devrait être développée afin de déstigmatiser une pathologie méconnue par le grand public, au niveau des professionnels de la santé, des instances dirigeantes, mais également auprès des patients et de leur entourage.

#### VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 14 novembre 2006

LE DOYEN

P. DEMENGE



LE PRESIDENT DE THESE

Professeur JEAN CALOP

## **BIBLIOGRAPHIE**

- 1 Caire M, Lozinski K. De la PMD aux troubles bipolaires. *L'encéphale*, 2005, 31 : 3-7.
- 2 <http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-troublesbipolaires.pdf> - octobre 2006
- 3 Chiaroni P. Aspects cliniques et diagnostic des troubles bipolaires. *La revue du praticien*, 2005, 55 : 493-499.
- 4 Gay C. Troubles bipolaires de l'humeur. *La revue du praticien*, 2005, 55 : 479-485.
- 5 Lejoyeux M. Les masques de la bipolarité. *La revue du praticien*, 2005, 55 : 507-512.
- 6 Alliaire JF, Hantouche EG, Sechter D et al. Fréquence et aspects cliniques du trouble bipolaire II dans une étude multicentrique française : EPIDEP. *L'encéphale*, 2001 ; XXVII : 149-158.
- 7 Godwin F, Jamison K.. *Manic-Depressive Illness*. New York Oxford University Press, 1990.
- 8 Murray CJ, Lopez AD .Global mortality, disability, and the contribution of risk factors : Global burden of disease study. *Lancet*, 1997, 349: 1436-1442.
- 9 Jeanblanc A. Les troubles bipolaires. *Le point*, 2004, 1680 : 3-7.
- 10 Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder : how far have we really come ? Results of the national depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 2003, 64 : 1483-1494.
- 11 Calabrese JR, Hirschfeld RM, Reed m et al. Impact of bipolar disorder on a US community sample. *J Clin Psychiatry*, 2003, 64 : 425-432.
- 12 Jallade S. Pour une prise en charge globale des troubles bipolaires : les recommandations actuelles. *Synapse* ; 2003, 195 : 35-42.
- 13 Olie JP, Levy E. Manic episodes : the direct cost of a three month period following hospitalisation. *Eur psychiatry* ; 2002, 17 : 278-286.
- 14 McGuffin, Katz R. The genetics of depression and manic-depressive disorder. *Br J Psychiatry* ; 1989, 155 : 294-304.
- 15 Mendlewivz J, Rainer JD. Adoption study supporting genetic transmission in manic-depressive illness. *Nature*, 1997 ; 268 : 327-329.
- 16 Mc Elroy S, Altshuler L, Suppes T et al. Psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 2001 ; 158 : 420-426.

- 17 Lipski E, Baylé F. Troubles bipolaires et comorbidité psychiatrique. La revue du praticien, 2005 ; 55 : 501-506.
- 18 Freeman M, freeman S, Mc Elroy S. The comorbidity of bipolar and anxiety disorders : prevalence, psychobiology, and treatment issues. J Affect Disord, 2002 ; 68 : 1-23.
- 19 [http://ist.inserm.fr/basisrapports/trouble\\_conduites/chap01.pdf](http://ist.inserm.fr/basisrapports/trouble_conduites/chap01.pdf) - novembre 2006
- 20 <http://www.dicopsy.com/kleptomanie.htm> - novembre 2006
- 21 <http://www.chu-rouen.fr/ssf/psy/trichotillomanie.html> - novembre 2006
- 22 <http://www.caducee.net/DossierSpecialises/psychologie/troubles-obsessionnels-compulsifs.asp> – novembre 2006.
- 23 Frye MA, altshuler LL, Mc leroy SL et al. Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder. Am J Psychiatry, 2003 ; 160 : 883-889.
- 24 Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J. : Lithium and suicide risk in bipolar disorder. Prim Psychiatry, 1999 ; 6 : 51-56.
- 25 Rihmer Z, Pestality P. Bipolar II disorder and suicidal behavior. Psychiatr Clin North Am, 1999 ; 22 : 667-673.
- 26 Aillard V, Trouble bipolaire : Le consensus américain. Nervure, 1996 ; 9 : 9-21.
- 27 Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. Medication treatment of bipolar disorder 2000 : a summary of the expert consensus guidelines. J Psychiatric Pract, 2000 ; 6 (4) : 197-211.
- 28 Suppes T, Dennehy EB, Swann AC et al. Report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication treatment of bipolar Disorder 2000. J Clin Psychiatry 2002 ; 63 (4), 288-299.
- 29 Tohen M, Sanger TM, McElroy SL et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Am J Psychiatry, 1999 ; 156 : 702-709.
- 30 Steven C. Disalver, Alan C. Swann and al. The Manic Syndrome : Factors Wich May Predic a Patient's Response to Lithium, Carbamazepine and Valproate. J Psychiatry neurosci, 1993 ; 18 : 61-66.
- 31 Zarate CA Jr, Tohen M, Narendran R et al. The adverse effect profile and efficacy of divalproex sodium compared with valproic acid : a pharmacoepidemiology study. J Clin Psychiatry, 1999, 60 (4) : 232-236.
- 32 Emrich HM. Studies with oxcarbazepine (Trileptal®) in acute mania. Intern Clin Psychopharmacol, 1990, 5( Suppl I) : 83-88.
- 33 Emrich HM. Experience with oxcarbazepine in acute mania. Whrightson Biomedical Publishing, 1994 : 29-36.

- 34** Zarate CA Jr, Tohen M, Banov MD et al. Is clozapine a mood stabilizer ?. *J Clin Psychiatry*, 1995 ; 56 (3) : 108-112.
- 35** Sanjay Gupta, Prakash S.M, Franck BL et al. Topiramate in Bipolar and Schizoaffective Disorders : Weight Loss and Efficacy. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry*, 2000 ; 2 (3) : 96-100.
- 36** Calabrese J.R, Bowden C.L et al. Spectrum of Activity of Lamotrigine in Treatment-Refractory Bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 1999, 156 : 1019-1023.
- 37** Altshuler LL, Post RM, Leverich GS and al. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration : a controversy revisited. *Am J Psychiatry*, 1995, 152 (8) : 1130-1138.
- 38** Robert M.A. Hirschfield, Bowden C, Gitlin M et al. Practice Guideline for the treatment of Patients With Bipolar Disorder (Revision), *Am J Psychiatry*, 2002, 159 (4) : 1-15.
- 39** Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *American Journal Psychiatry*, 2004 ; 161(3) : 414-425.
- 40** Petitjean F. Recommandation de la British Association for Psychopharmacology pour le traitement du trouble bipolaire. *Act. Med. Int.* ; 2004, hors série : 1-8.
- 41** Suppes T, Dennehy EB, Altshuler LL et al. The Texas implementation of medication algorithms : up date to the algorithms for treatment of bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*, 2005 ; 66 (7) : 870-886.
- 42** Keck E, Marcus R, Tourkodimitris S et al. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry*, 2003 ; 160 : 1651-1658.
- 43** Vieta E, Bourin M, Sanchez R et al. Effectiveness of aripiprazole V. haloperidol in acute bipolar mania. *British Journal of psychiatry*, 2005, 187 : 235-242.
- 44** Aubry JM. Médications et troubles bipolaires. *Santé mentale*, 2004, 92 : 28-35.
- 45** Gay C, Olié JP. Prise en charge des troubles bipolaires. *La revue du praticien*, 2005, 55 : 513-522.
- 46** Beydun A. Clinical use of tricyclic anticonvulsivants in painful neuropathies and bipolar disorders. *Epilepsy & Behaviour*, 2002, 3 : 18-22.
- 47** Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania : a double-blind, placebo controlled study. *Arch Gen Psychiatry*, 2000 ; 57 : 841-849.
- 48** Rapport Public d'évaluation : Risperdal®, comprimés pelliculés sécables, orodispersibles et solution buvable. Afssaps, juin 2005, 1-6.

- 49** Tran PV, Tollefson GD, Sanger TM et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizoaffective disorder. Acute and long term therapy. *B J Psychiatry*, 1999 ; 174 : 15-22.
- 50** Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM et al. A 12-week, Double-Blind Comparison of Olanzapine versus Haloperidol in the treatment of Acute mania. *Archive General of Psychiatry*, 2003, 60 : 1218-1226.
- 51** Tohen M, Baker RW, Altshuler LL et al. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *American Journal of psychiatry*, 2002, 159 : 1011-1017.
- 52** Baker RW, Brown E., Akiskal HS and al. Efficacy of Olanzapine combined with valproate or lithium in the treatment of dysphoric mania. *British Journal of psychiatry*, 2004, 185 : 472-478.
- 53** Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT. Outcome in Mania : a 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Archive General Psychiatry*, 1990 ; 47 : 1106-1111.
- 54** Tohen M, Calabrese JR, Banov MD et al. Randomized, Placebo-controlled trial of Olanzapine as Maintenance Therapy in Patients With Bipolar I Disorder Responding to Acute treatment With Olanzapine. *Am J Psychiatry*, 2006, 163 : 247-256.
- 55** Tohen M., Waldemar G., Calabrese JR et al. Olanzapine Versus Lithium in the Maintenance Treatment of Bipolar Disorder : a 12-month, Randomized, Double-Blind, Controlled Clinical trial, *American Journal Psychiatry*, 2005, 162 : 1281-1290.
- 56** Tohen M, Vieta E, Calabrese J et al. Efficacy of Olanzapine and Olanzapine-Fluoxetine Combination in the treatment of Bipolar I Depression. *Archive General Psychiatry*, 2003, 60 : 1079-1088.
- 57** Khanna S, Vieta E, Lyons B et al. Risperidone in the treatment of acute mania, *British Journal of Psychiatry*, 2005, 187 : 229-234.
- 58** Sachs G.S, Grossman F, Ghaeli S.N et al. Combination of a mood Stabilizer With Risperidone or Haloperidol for treatment of Acute mania : A Double –Blind, Placebo-Controlled Comparison of Efficacy and safety. *American Journal of Psychiatry*, 2002, 159 : 1146-1154.
- 59** Masand PS, Wang X, Gupta S et al. Comparison of Risperidone and Olanzapine in Bipolar and Schizoaffective Disorders. *Primary Care Companion J Clin psychiatry*, 2002 ; 4 (2) : 70-73.
- 60** Guille C, Sachs GS, Ghaemi SN. A Naturalistic comparison of clozapine, risperidone, and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 2000, 61(9) : 638-642.
- 61** Gelenberg AJ, Hopkins HS. Treating bipolar disorder : Toward the Third Millennium. *Psychiatric Times* ; 2001, 13 (4).

- 62** Greil W, Kleindienst N. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar II disorder and bipolar disorder not otherwise specified. *Int Clin Psychopharmacol*, 1999 ; 14 (5) : 283-285.
- 63** Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N et al. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders : randomised study. *J Affect Disord*, 1997 ; 43 (2) : 151-161.
- 64** McElroy SL, Keck PE Jr, Strakowski SM. Mania, psychosis, and antipsychotics, *J Clin Psychiatry*, 1996, 57 (3) : 47-49.
- 65** Hawkins JM, Acher KJ, Strakowski SM et al. Somatic treatment of catatonia, *Int J Psychiatry Med*, 1995, 25 : 345-369.
- 66** Bush G, Fink M, Petrides G and al. Catatonia. II. Treatment with lorazepam and electroconvulsive therapy, *Acta psychiatr Scand*, 1996, 93 (2) : 137-143.
- 67** Tondo L, Baldessarini RJ. Reduced suicide risk during lithium maintenance treatment, *J Clin Psychiatry*, 2000, 61 (9) : 97-104.
- 68** Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN et al. Combination of a Mood Stabilizer With Risperidone or Haloperidol for treatment of acute mania : a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *American Journal Psychiatry*, 2002 ; 159 : 1146-1154.
- 69** Tohen M, Chengappa KNR, Suppes P et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially non responsive to valproate or lithium Monotherapy. *Arch Gen Psychiatry*, 2002 ; 59 : 62-69.
- 70** Tohen M, Chengappa KNR, Suppes P et al. Olanzapine combined with lithium or valproate for relapse prevention of bipolar disorder : an 18-month study. Presented at the 155<sup>th</sup> annual meeting of the American psychiatric Association, 2002.
- 71** Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. The expert consensus guidelines series. Medication treatment of bipolar disorder. 2000.
- 72** Salloum IM, Thase ME. Impact of substance abuse on the course and treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2000 ; 2 : 269-280.
- 73** American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with substance use disorders. *Am J Psychiatry*, 1995, 152.
- 74** Deutschman DA, Deutschman DH, Chalekian JS. Oxcarbazépine Efficacy and safety in Bipolar Disorder : review of 249 patients. Fifth International Conference on Bipolar Disorder, 2003, Pittsburg, Pennsylvania.
- 75** Emrich HM, Altmann H, Dose M et al. Therapeutic effects of GABA-ergic drugs in affective disorders : a preliminary reports. *Pharmacol Biochem behav*, 1983 ; 19 : 369-72.

**76** Faigle JW, Menge GP. Metabolic characteristics of oxcarbazepine (Trileptal) and their beneficial implications for enzyme induction and drug interactions. *Behav neurl*, 1990, 3 : 21-30.

**77** Levetiracetam Shows Promise in Treating Moderate Bipolar Disorder. American Psychiatric Association 56 th Institute on Psychiatric Services, 2004.

**78** Berdsudsky Y. PHenytoin : an anti-bipolar anticonvulsivant ?. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2006 ; 9(Suppl 4) : 479-484.

**79** Henry C, Gay C. Etat de la recherche des troubles bipolaires. *Encyclopédie Orphanet*, 2004.

**80** Kennedy S.H,. Psychopharmacology fot the Clinician. *Rev Psychiatr Neurosci*, 2006, 31 (2), 144.

**81** Parker G, Gibson NA, Brotchie H et al. Omega-3 fatty acides and mood disorders. *Am J Psychiatry.*, 2006 ; 163(6) : 969-978.

# ANNEXES



- Amphétamines
- Cannabis
- Tabac
- Benzodiazépines (Rivotril ?)
- Autres

- Troubles du comportement alimentaire :  anorexie  
 Boulimie

- Idées suicidaires
- Angoisses
- Troubles anxieux
- Antécédents de tentative de suicide
- Pathologie endocrinienne associée :  oui  non
  - Hypothyroïdie
  - Hyperthyroïdie
  - Autres :

- Antécédents psychiatriques familiaux :  oui  non

Le(s) quel(s):

- Troubles bipolaires
- Psychoses
- Tentative de suicide
- Troubles anxieux
- Dépression
- Dépendance éthylique
- Abus de toxiques

- Traitements médicamenteux psychiatriques antérieurs :

- Sels de lithium
- Carbamazépine (Tégréto®)
- Divalproate (Dépakote®)
- Valpromide (Dépamide®)
- Lamotrigine (Lamictal®)
- Oxcarbazépine (Trileptal®)
  
- Neuroleptiques classiques
- Neuroleptiques atypiques
  
- Antidépresseurs tricycliques
- ISRS
- Benzodiazépines
  
- Autres :

**2<sup>ème</sup> partie : la prise en charge au CHS de Saint-Egrève :**

- Traitements médicamenteux au temps T0 :

- Sels de lithium
  
- Carbamazépine (Tégréto)l)
- Divalproate (Dépakote)
- Valpromide (Dépamide)
- Lamotrigine (Lamictal)
- Oxcarbazépine (Trileptal)
  
- Neuroleptiques classiques
- Neuroleptiques atypiques
  
- Antidépresseurs tricycliques
- ISRS
  
- Benzodiazépines
  
- Autres :

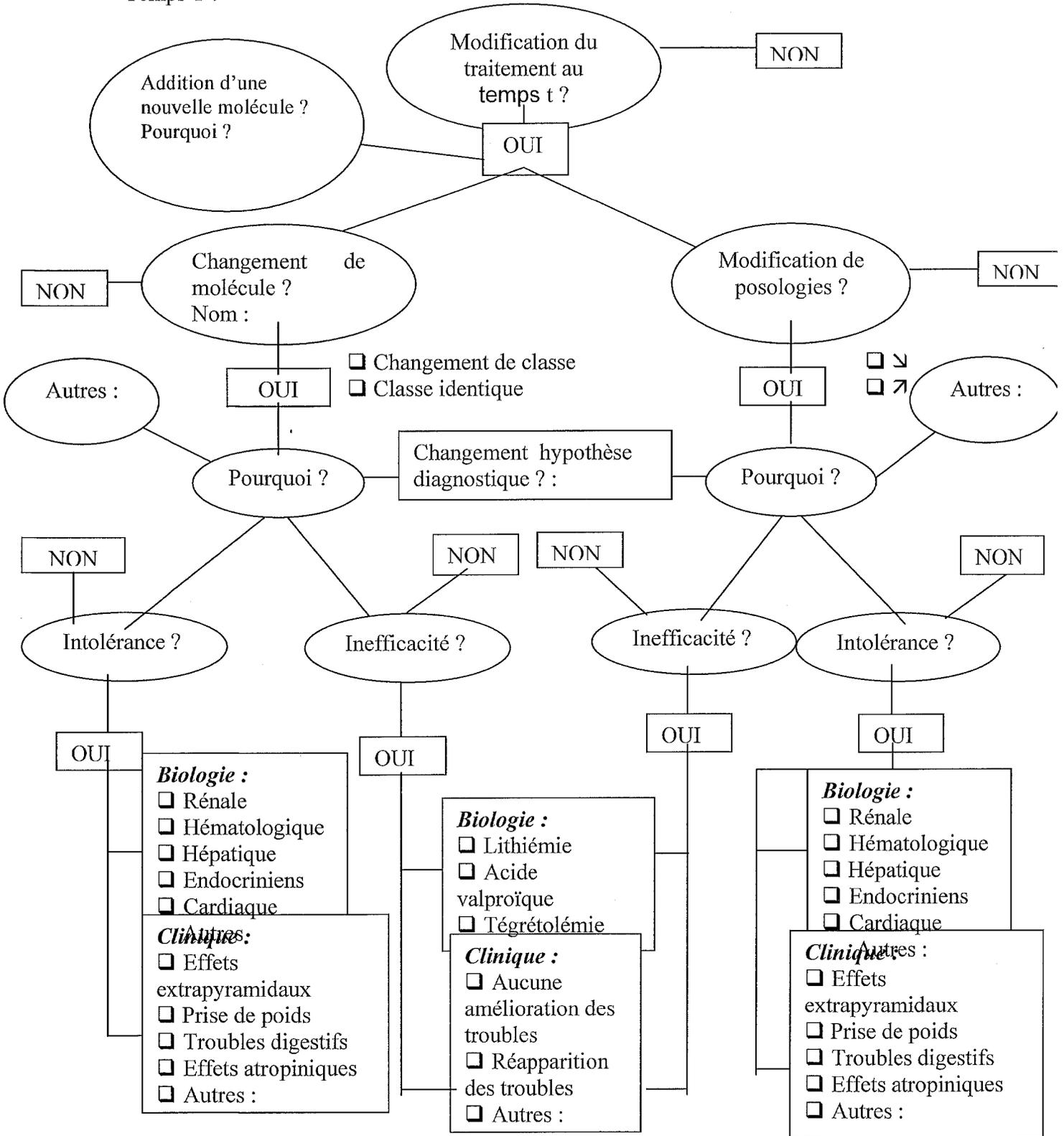
- Traitements médicamenteux au temps Tfinal :

- Sels de lithium
  
- Carbamazépine (Tégréto)l)
- Divalproate (Dépakote)
- Valpromide (Dépamide)
- Lamotrigine (Lamictal)
- Oxcarbazépine (Trileptal)
  
- Neuroleptiques classiques
- Neuroleptiques atypiques
  
- Antidépresseurs tricycliques
- ISRS
  
- Benzodiazépines
  
- Autres :

- Durée d'hospitalisation :

- < 15 j     15-30j     1-2 mois     2-3 mois     > 3 mois

Temps T :



## Annexe 2 :

## GLOSSAIRE

**Catatonic** = Trouble neuropsychiatrique caractérisé par un ou plusieurs signes essentiels suivants : immobilité, mutisme, négativisme (refus actif ou passif de suivre les ordres), maniérisme, stéréotypies, gesticulations, grimaces, rigidité musculaire et stupeur ; parfois ponctués soudainement par des accès de violence, de la panique ou des hallucinations.

**Hamilton Rating Scale for Depression** : L'échelle de dépression de Hamilton permet le diagnostic et le suivi des tableaux dépressifs et comporte 21 items différents.

**Kleptomanie** : Elle se caractérise par des vols impulsifs, sans organisation, portant la plupart du temps sur des objets sans valeur <sup>80</sup>.

**Manie euphorique** = optimisme exagéré et sentiment d'euphorie.

**Manie dysphorique** = irritabilité, tension interne et symptômes dépressifs en plus de la symptomatologie maniaque.

**Stabilisateur de l'humeur** = thérapeutique efficace dans le traitement de la manie ou de la dépression, absence d'exacerbation des symptômes maniaques ou mixtes, ou qui a un effet prophylactique.

**Trichotillomanie** : Pratique compulsive qui consiste à s'arracher les cheveux.

**Trouble obsessionnel compulsif** : Le Trouble Obsessionnel Compulsif se caractérise par la présence d'obsessions et/ou de compulsions qui reviennent sans arrêt et peuvent devenir handicapantes.

**Trouble explosif intermittent** : Il se définit par la présence de plusieurs épisodes distincts d'incapacité à résister à des impulsions agressives, aboutissant à des voies de faits graves ou à la destruction de biens. Le degré d'agressivité est disproportionné vis-à-vis du facteur déclenchant.

**Trouble schizo-affectif** = se situe aux confins de la schizophrénie et du trouble bipolaire. Il se caractérise par l'existence de symptômes dissociatifs lors de l'épisode maniaque et dépressif et la persistance de ces manifestations lors des intervalles libres.

**Young Mania Rating Scale** : Echelle en 11items utilisée pour évaluer la sévérité d'un épisode maniaque (score  $\geq 20$ ) chez des patients présentant un trouble bipolaire. Le Score obtenu va de 0 à 60.

**Annexe 3 :            Exemple de fiche de synthèse pour un patient**

EPIDEMIOLOGIE

- Hospitalisation libre
- > 45 ans
- masculin
  
- Motif d'hospitalisation : épisode d'anxiété majeure
- Age début apparition des troubles psychiatriques : 30 – 45 ans
- Age de diagnostic de TB : 30 - 45 ans
- Délai entre apparition troubles psychiatriques et diagnostic TB : 10 – 20 ans
  
- En invalidité
- Bac
- Divorcé
- Repli social : oui

Comorbidités : oui, addiction à certaines substances : oui : alcool

Troubles du comportement alimentaire : non

Angoisses

Troubles anxieux

Tendance dépressive

Pathologie endocrinienne associée : non

ATCD psychiatriques familiaux : oui : trouble bipolaire

TTT antérieurs : Téralithe

Dépakote

NLP atypique

ATD TC

Norset

BDZ : Rivotril

## PRISE EN CHARGE

### - TTT A T0 :

Téralithe LP 400 mg  
Dépakote 500 mg  
NLP atypique : Risperdal 1 mg  
BDZ : Xanax  
Atarax 100 mg, Espéral

- durée d'hospitalisation : > 3 mois

### - TTT À T FINAL :

Dépakote 500 mg  
NLP classique : phénothiazine : Tercian gouttes  
NLP atypique : Zyprexa 10 mg  
ISRS NA : Effexor LP 75 mg  
BDZ : Rivotril, Valium amp si besoin

### - Modifications :

- Arrêt Téralithe : intolérance : critère clinique : tremblements
- Modification poso : diminution poso BDZ (Xanax) : intolérance : critère clinique : somnolence
- Modification poso : augmentation poso Dépakote : inefficacité : critère clinique : persistance des troubles
- Changement de molécule : classe identique : NLP atypique : Risperdal → Zyprexa : intolérance : critère clinique : SEP
- Changement de molécule : changement de classe : Atarax → Rivotril + Valium : inefficacité : critère clinique : persistance des troubles.
- Addition nouvelles molécules :
  - ISRS NA : Effexor : trouble anxieux
  - NLP classique : phénothiazine : Tercian : sédation

**Annexe 4 :**

**Méthode de recueil des données.**

