

**Étude de la comorbidité du trouble bipolaire chez les
personnes avec un trouble du spectre de l'autisme :
revue de la littérature et étude de cas**

Romain Zamora

► **To cite this version:**

Romain Zamora. Étude de la comorbidité du trouble bipolaire chez les personnes avec un trouble du spectre de l'autisme : revue de la littérature et étude de cas. Médecine humaine et pathologie. 2017. <dumas-01653713>

HAL Id: dumas-01653713

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01653713>

Submitted on 22 Mar 2018

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.

Année 2017

Thèse n° 3071

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Étude de la comorbidité du trouble bipolaire chez les
personnes avec un trouble du spectre de l'autisme.
Revue de la littérature et étude de cas.**

Présentée et soutenue publiquement le 06 juillet 2017 par

Mr Romain ZAMORA

Né le 10 août 1988 à Bayonne

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Anouck AMESTOY

Membres du jury :

Madame le Professeur Marie TOURNIER	Président
Monsieur le Professeur Manuel BOUVARD	Juge
Monsieur le Professeur Cedric GALERA	Juge
Madame le Docteur Stephanie BIOULAC	Juge
Madame le Docteur Claire FOURTICQ-TIRE	Juge

Rapporteur :

Madame le Professeur Amaria BAGHDADLI

TABLE DES MATIÈRES

	<i>Page(s)</i>
<u>Introduction</u>	12
<u>I – Trouble du spectre de l'autisme (TSA)</u>	13
A – Historique	13
B – Épidémiologie	14
a – Prévalence	14
b – Chez les apparentés	14
C – Évaluation diagnostique	14
a – Clinique	15
1 – Signes précoces	15
2 – Signes cliniques « noyau »	15
b – Outils diagnostics	16
c – Bilans complémentaires	17
C – Étiologies	17
a – Facteurs génétiques	17
b – Facteurs environnementaux	18
c – Facteurs moléculaires, cellulaires et anatomiques	19
d – Modèles psychopathologiques	19
E – Comorbidités	20
F – Prise en charge	21
a – Médicamenteuse	21
b – Non médicamenteuse	22
<u>II – Trouble bipolaire</u>	23
A – Historique	23
B – Épidémiologie	23
a – Prévalence	23
b – Chez les apparentés	24
C – Évaluation diagnostique	24
a – Démarche clinique	24
1 - Épisode maniaque	25
2 - Épisode dépressif	25
3 - Épisode mixte	26

b – Particularités chez l'adolescent et l'enfant	26
c – Bilans complémentaires	28
d – Outils diagnostics et de dépistage	28
D – Étiologies	29
a – Facteurs génétiques	29
b – Facteurs environnementaux	29
c – Facteurs moléculaires, cellulaires et anatomiques	30
d – Facteurs précipitants	30
E – Comorbidités	31
F – Prise en charge	31
a – Médicamenteuse	32
b – Non médicamenteuse	32
1 – Psychothérapies	33
2 – Éducation thérapeutique du patient (ETP)	33
3 – Electroconvulsivothérapie (ECT)	33
<u>III – Etude de la comorbidité du trouble bipolaire chez les personnes avec un trouble du spectre de l'autisme</u>	34
A – Principe de comorbidité dans le TSA	35
B – Méthode de recherche	35
C – Épidémiologie	37
a – Prévalence	37
b – Chez les apparentés	37
D – Enjeux diagnostiques et cliniques	39
a – Symptomatologie thymique « invariable »	40
b – Symptomatologie autistique : « facteur confondant »	41
c – Symptomatologie thymique « singulière »	41
d – Diagnostics différentiels	42
1 – TSA, trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) et autres troubles du comportement (TOP, TC)	46
2 – TSA et troubles psychotiques.	46
3 – TSA et trouble de dysrégulation émotionnelle (DMDD).	48
4 – TSA et traits de personnalité « limite » ou « borderline ».	49

E – Étiologies et facteurs de risque communs	50
a – Facteurs génétiques communs	51
b – Facteurs environnementaux communs	51
c – Facteurs moléculaires, cellulaires et anatomiques communs	53
F – Enjeux pharmacologiques	56
a – Régulateurs de l’humeur	57
b – Antipsychotiques	57
c – Antidépresseurs	58
d – Psychostimulants	63
e – Synthèse sur les pistes pharmacologiques	64
<u>IV – Etude de cas</u>	65
A - Présentation de la situation	65
B - Histoire de la maladie	65
C - Antécédents psychiatriques avant l'hospitalisation	66
D - Histoire du développement	67
E - Histoire scolaire et éducative	67
F - Éléments biographiques	68
G - Antécédents psychiatriques familiaux	68
H - Antécédents médicaux	68
I - Historique des traitements médicamenteux	68
J - Évaluation clinique à l'admission	69
K - Évolution au cours de l'hospitalisation	69
L - Evolution après la sortie	71
M - Résumé de la situation	71
N - Diagnostics selon le DSM-5 et la CIM-10	72
O - Discussion	73
<u>Conclusion</u>	77
<u>Annexes</u>	80
<u>Bibliographie</u>	88
<u>Résumé</u>	102

ABRÉVIATIONS

ABA : Analyse appliquée du comportement.

ADI-R : Autism diagnostic interview, version révisée.

ADOS : Autism diagnostic observation Schedule.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

ANESM : Agence nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux.

APA : Antipsychotiques atypiques ou de deuxième génération.

CANMAT : Canadian network for mood and anxiety treatments.

CARS : Childhood autism rating scale.

CIM : Classification internationale des maladies.

CRA : Centres ressources autisme.

DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.

ECT : Electroconvulsivothérapie.

HAS : Haute autorité de santé.

ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine.

M-CHAT : Modified-checklist for autism in toddlers.

NICE : National institute for health and clinical excellence.

PECS : Système de communication par échange d'images.

PTSD : État de stress post-traumatique.

TAG : Trouble anxiété généralisée.

TBP : Trouble bipolaire.

TDAH : Trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité.

TEACCH : Programme pour le traitement et l'éducation d'enfants autistes ou ayant des handicaps dans le domaine de la communication.

TED : Trouble envahissant du développement.

TOC : Trouble obsessionnel-compulsif.

TSA : Trouble du spectre de l'autisme.

INTRODUCTION

Les enfants et les adolescents atteints de troubles du spectre de l'autisme peuvent présenter une variété de troubles comportementaux et émotionnels. L'agressivité et l'automutilation sont, par exemple, des comportements problématiques courants qui peuvent venir à l'attention des cliniciens. Chez certains de ces enfants et adolescents, ces comportements inquiétants peuvent constituer des symptômes d'une affection psychiatrique comorbide, comme un trouble de l'humeur de type bipolaire. Cependant, on peut parfois considérer par erreur ces symptômes comme une partie intrinsèque du trouble du développement sous-jacent. Au vu des conséquences au long court en terme de handicap associées au trouble du spectre de l'autisme et de l'absence de traitements pharmacologiques spécifiques de ce trouble, il est d'une importance primordiale de reconnaître et traiter les affections psychiatriques concomitantes chez ces enfants et adolescents, ce qui peut améliorer sensiblement leur fonctionnement à moyen terme et à l'âge adulte (Frazier et al., 2002).

Il existe plusieurs liens envisageables entre le trouble bipolaire (TBP) et le trouble du spectre de l'autisme (TSA). Il peut s'agir d'un lien de comorbidité (le TSA se manifestant dès l'enfance, le TBP quant à lui plutôt pendant la pré-puberté et/ou la puberté), et par ailleurs, on peut considérer qu'un antécédent familial de TBP au premier degré peut constituer un facteur de vulnérabilité dans le développement d'un TSA (Sullivan et al., 2012).

À l'heure actuelle, cependant, il y a une grande incertitude quant à l'étendue et la nature de la comorbidité entre trouble du spectre de l'autisme et trouble bipolaire en raison de résultats contradictoires dans les précédentes études internationales. Enfin, un consensus doit encore être atteint en ce qui concerne les stratégies de traitement pharmacologique pour les enfants et les adultes avec TSA ayant un TBP associé (Skokauskas and Frodl, 2015a).

I – Trouble du spectre de l'autisme (TSA)

A – Historique

La paternité de l'autisme revient traditionnellement à Léo Kanner qui parle d'un « autisme infantile précoce » (Kanner, 1943) et décrit des enfants malades ayant deux symptômes cardinaux : l'isolement social (*aloneness*) et le besoin d'immuabilité (*sameness*). En 1944, c'est le docteur Hans Asperger qui décrit des « garçons asociaux » avec des compétences excellentes dans certains secteurs qui contrastent avec un développement hétérogène et lacunaire par ailleurs (Barthelemy, 2012). Emil Kraepelin (1898) et Eugen Bleuler (1911) avaient auparavant utilisé le terme d'autisme pour décrire, chez les patients schizophrènes, l'« évasion de la réalité » et le « repli sur soi ». Ainsi, pendant des décennies, l'autisme infantile s'est retrouvé, en référence à la schizophrénie, inscrit au chapitre des « psychoses de l'enfant ». Le substrat explicatif du trouble était alors principalement psychogénétique, suggérant le rôle implicite d'une certaine pathogénicité maternelle dans le processus de distorsion relationnelle précoce (Bettelheim, 1969). Il faut attendre les années 80 pour voir apparaître la terminologie de « troubles globaux du développement » dans les classifications américaines. Et il faut encore attendre les années 1990 et 2000 pour pouvoir distinguer différentes formes d'autisme dits « typique de Kanner » ou « syndrome d'Asperger » par exemple dans la CIM (Classification Internationale des Maladies) et le DSM (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux).

On peut représenter l'évolution récente de l'entité « autisme » au niveau international à travers le tableau suivant (Berthoz, 2005) (Tableau 1):

DSM-III (1980)	DSM-III-R (1987)	CIM-10 (1992)	DSM-IV-TR (2000)
- Trouble global du développement - Autisme infantile	- Trouble envahissant du développement - Trouble autistique - TED non spécifié	- TED - Autisme infantile - Autisme atypique - Syndrome de Rett - Autres troubles désintégratifs - Syndrome d'Asperger - TED sans précision	- TED - Trouble autistique - Syndrome de Rett - Troubles désintégratifs de l'enfance - Syndrome d'Asperger - TED non spécifié

B – Épidémiologie

La prévalence du trouble du spectre de l'autisme (TSA) augmente au fur et à mesure des décennies jusqu'à parler « d'épidémie autistique ». A cela plusieurs hypothèses possibles : une meilleure connaissance clinique, un élargissement des critères nosographiques du spectre de l'autisme et/ou un impact environnemental plus important.

a – Prévalence

Une revue de littérature récente portant sur la prévalence globale des personnes avec TSA a rapporté une médiane de 62 cas pour 10 000 (Elsabbagh et al., 2012). Certaines études parlent même d'une prévalence de 1 pour 100 (Baron-Cohen et al., 2009). La Haute Autorité de Santé (HAS) en 2010 rapporte une prévalence estimée entre 6 et 7 pour 1 000 pour l'ensemble des troubles envahissants du développement (TED) et de 2 pour 1 000 pour l'autisme infantile. Ces différentes statistiques restent globalement hétérogènes. Le sex-ratio est de 2,5 à 4 (sexe masculin) en moyenne pour l'ensemble des TED, mais varie en fonction de la forme (Barthelemy, 2012). Les formes de TSA à haut fonctionnement ont un sex-ratio plus élevé en faveur des garçons, contrairement au handicap mental qui réduit le ratio garçon/fille (Lenoir et al., 2009).

b – Chez les apparentés

Les études de familles de personnes avec TSA retrouvent un risque de récurrence de 2 à 8 pour 100 dans la fratrie. Ce risque serait de 4 pour 100 si l'enfant déjà atteint d'un TSA est un garçon et de 7 pour 100 si cet enfant est une fille. Les études chez les jumeaux ont rapporté 60% de concordance pour le TSA « classique » chez les sujets monozygotes versus 0% chez les dizygotes, ce qui atteste de l'héritage génétique de l'agent causal prédominant (Muhle et al., 2004).

C – Évaluation diagnostique

A ce jour, les deux classifications internationales des maladies mentales les plus communément utilisées pour le diagnostic de l'autisme reposent sur la CIM-10 avec

« l'autisme infantile » (Annexe 1) et le DSM 5 avec « le trouble du spectre de l'autisme » (Annexe 2). Ces deux classifications reposent sur une triade (CIM) ou une dyade (DSM) de symptômes cardinaux concernant trois secteurs : anomalies qualitatives des interactions sociales, anomalies qualitatives de la communication et patterns comportementaux restreints, répétitifs et/ou stéréotypés.

a – Clinique

1 – Signes précoces

L'élément majeur dans le parcours des personnes avec TSA est le repérage des signes précoces dans la période de 0 à 3 ans qui conditionnent alors les interventions précoces essentielles pour le pronostic. Voici résumés les signes que l'on peut retrouver (Tableau 2):

Interactions sociales	<ul style="list-style-type: none"> - Attention conjointe perturbée. - Sourire réponse non obtenu. - Réciprocité émotionnelle déficiente. - Pointage non effectif. - Absence de réaction à l'appel de son prénom.
Comportement dans le jeu	<ul style="list-style-type: none"> - Imitation réduite avec l'objet. - Manipulation excessive des jouets. - Exploration visuelle excessive de l'objet. - Actions répétitives avec l'objet.
Langage oral	<ul style="list-style-type: none"> - Absence de babillage. - Prosodie, tonalité vocale inhabituelle. - Régression, perte de mots.
Dimension sensorielle	<ul style="list-style-type: none"> - Fixation visuelle. - Hypo et/ou hyperactivité aux sons. - Hypoactivité et/ou hypotonie. - Maniérismes moteurs. - Mauvaise régulation des fonctions instinctuelles (sommeil, alimentation...).

2 – Signes cliniques « noyau »

La symptomatologie clinique du TSA est vaste et varie d'une personne à une autre. Ainsi il existe plusieurs formes de TSA, allant de la personne avec un TSA à haut niveau de fonctionnement (ex. syndrome d'Asperger) au TSA avec un handicap fonctionnel et/ou

cognitif majeur (ex. syndrome de Rett). De la même manière, le trouble ne s'exprime pas avec les mêmes particularités tout au long de la vie du sujet.

On peut toutefois dégager une symptomatologie commune dite « noyau » :

◆ **Altération qualitative des interactions sociales réciproques :**

- ✓ Échec dans l'utilisation de comportements non verbaux pour réguler l'interaction sociale
- ✓ Échec dans le développement des relations sociales avec les pairs
- ✓ Manque de plaisir partagé
- ✓ Manque de réciprocité socio-émotionnelle

◆ **Altération qualitative des modalités de communication :**

- ✓ Manque ou retard de langage parlé et échec pour compenser par gestes
- ✓ Manque de variété dans les jeux de « faire-semblant » ou dans les jeux d'imitation sociale
- ✓ Échec relatif à initier ou soutenir un échange conversationnel
- ✓ Langage stéréotypé, répétitif ou idiosyncrasique

◆ **Limitations du répertoire comportemental :**

- ✓ Préoccupations envahissantes ou intérêts restreints
- ✓ Adhésion apparemment compulsive à des routines ou à des rituels non fonctionnels
- ✓ Maniérismes moteurs stéréotypés et répétitifs
- ✓ Préoccupation pour des parties d'objets ou des éléments non fonctionnels du matériel

b – Outils diagnostics

Pour la HAS en 2005 et en 2010, il est recommandé d'utiliser un entretien semi-standardisé, l'ADI-R (Autism diagnostic interview, version révisée). Les données qui sont issues permettant de renseigner le diagnostic de TSA selon les critères de la CIM-10 ou du DSM-IV-TR. Il est ensuite recommandé de compléter l'entretien par une observation standardisée du comportement à l'aide de l'ADOS (Autism diagnostic observation Schedule), conçue pour évaluer les capacités de communication, de socialisation et de jeu des personnes. Des approches plus dimensionnelles peuvent également être intéressantes au travers de la CARS (Childhood autism rating scale) par exemple, qui livre

des éléments sur la gravité du TSA. Des outils de repérage précoce existent également comme la M-CHAT (Modified-checklist for autism in toddlers) qui est un questionnaire destiné aux parents pour des enfants âgés de 16 à 30 mois. Toutefois, le diagnostic positif du TSA demeure clinique en premier lieu.

c – Bilans complémentaires

La réalisation d'explorations complémentaires a un double but diagnostique, à savoir l'élimination d'un diagnostic différentiel et l'identification d'un ou plusieurs troubles comorbides. Cela peut comprendre de manière individualisée : un bilan orthophonique, un bilan (neuro)psychologique, un bilan psychomoteur, un bilan (neuro)pédiatrique, un bilan (neuro)génétique, un bilan métabolique, un bilan socio-éducatif, un bilan d'ergothérapie et un bilan (pédo)psychiatrique avec l'appui éventuel des Centres Ressources Autisme (CRA). Dans le cadre d'un traitement médicamenteux envisagé, il est le plus souvent nécessaire d'effectuer un bilan pré-thérapeutique biologique standard (NFS, plaquettes, bilan de coagulation, bilan thyroïdien, bilan rénal, ionogramme, bilan inflammatoire, bilan hépato-biliaire), un électrocardiogramme (ECG) et un examen somatique complet, en particulier neurologique et sensoriel (électroencéphalogramme EEG, imagerie cérébrale TDM ou IRM, audiométrie et/ou acuité visuelle).

C – Étiologies

Le TSA répond à un modèle multifactoriel, encore en cours de développement.

a – Facteurs génétiques

L'analyse génétique classique ne permet d'identifier une anomalie génétique que chez 10% environ des patients avec TSA, la grande majorité d'entre eux restant idiopathiques (Persico et Bourgeron, 2006). L'identification des gènes impliqués dans certaines pathologies associées au TSA, comme le syndrome de l'X fragile (mutation du gène FMR), le syndrome de Rett (mutation du gène MECP2) ou la sclérose tubéreuse de Bourneville (mutation des gènes TSC 1 et 2), ont permis de reconnaître des mécanismes moléculaires communs à l'autisme et à ces troubles neurodéveloppementaux (Kelleher and Bear, 2008).

Persico et Bourgeron, en 2006, proposent de classer les gènes impliqués dans le TSA en huit groupes, selon leur fonction :

- ◆ Remaniement de la chromatine et régulation de la transcription (MECP2 ; FMR1 ; FMRP ; EN2 ; HOXA1 ; WNT2; UPF3B).
- ◆ Protéines d'ancrage (SHANK3).
- ◆ Récepteurs et transporteurs des neurotransmetteurs (5-HTT/SLC6A4 ; gènes pour les récepteurs au GABA, au Glutamate, à l'Ocytocine et à la Vasopressine).
- ◆ Dynamique du cytosquelette (GAP ; GEF; TSC1-2 ; NF1).
- ◆ Seconds messagers (impliqués dans les voies de signalisation dépendantes du calcium).
- ◆ Apoptose (augmentation anormale du nombre de neurones dans le cerveau des sujets avec TSA pendant les trois premières années de vie).
- ◆ Molécules d'adhésion (mutations des neuroligines et des neurexines ; NRXN1 ; CNTNAP2).
- ◆ Molécules sécrétées (reelin ; SLC25A12 ; PER1 et NPAS2 ; ASMT).

Toutefois, les mécanismes de régulation épigénétique sont sans doute ceux qui sont les plus soumis à l'influence de l'environnement (exemple : la méthylation de certaines bases nucléotidiques).

b – Facteurs environnementaux

Des études de jumeaux ont par ailleurs montré que la concordance du phénotype lorsque l'un des jumeaux est atteint de TSA est comprise entre 60 et 92 % lorsque les jumeaux sont monozygotes, c'est-à-dire génétiquement identiques, alors qu'elle n'est que de 1 à 10 % chez des jumeaux dizygotes, soit une héritabilité estimée supérieure à 90 % (Bailey et al., 1995). La contribution des facteurs environnementaux est, notamment, inscrite en filigrane dans la non-concordance de 8 à 40 % des jumeaux monozygotes de personnes avec TSA. Les hypothèses environnementales sont multiples :

- ◆ La présence de taux importants de neuropeptides dans le sang du cordon (Nelson et al., 2006).
- ◆ L'exposition intra-utérine à certains médicaments, dont le thalidomide ou le valproate (Williams et al., 2001).

- ◆ Les infections péri-natales comme la rubéole, l'hæmophilus influenzae ou le cytomégalovirus.
- ◆ L'hypothèse vaccinale (vaccination ROR) mais les résultats des études demeurent contradictoires.
- ◆ L'hypothèse du rôle des peptides opioïdes exogènes avec la « théorie opioïde » citée comme argument des régimes exclusifs sans gluten et de l'utilisation d'antagonistes opioïdes de type Naltrexone (Bouvard et al., 1995; Leboyer et al., 1988).
- ◆ L'âge plus élevé des pères (Sandin et al., 2016).

c – Facteurs moléculaires, cellulaires et anatomiques

L'un des résultats les plus répliqués dans la neuro-anatomie est que le volume cérébral des personnes avec TSA est en moyenne plus important que la moyenne (Redcay and Courchesne, 2005). L'imagerie par tenseur de diffusion met en évidence une diminution ou une augmentation de la densité de la substance blanche selon les localisations cérébrales et comparativement aux populations neurotypiques (Ke et al., 2009). D'autres pistes participent au mécanisme du TSA comme les hypothèses monoaminergiques (sérotonine en particulier) et glutamate/GABA.

Par ailleurs, la « théorie neuro-inflammatoire » du TSA se justifie à travers des études récentes évoquant différentes hypothèses :

- ◆ Une augmentation des marqueurs immunitaires tels que le TNF- α .
- ◆ Un taux sanguin élevé de cytokines.
- ◆ Une présence de réactions astrogliale et neurogliale.
- ◆ Un phénomène de stress oxydatif.
- ◆ Une présence dans le sérum de mères d'enfants avec TSA d'auto-anticorps pouvant interagir avec des protéines fœtales cérébrales.

d – Modèles psychopathologiques

Classiquement, on retrouve cinq grandes hypothèses psychopathologiques explicatives du TSA :

- ◆ Trouble de la perception sensorielle uni ou multimodale, principe notamment à la base des techniques de « eye-tracking » (Klin et al., 2002).
- ◆ Déficit de la « théorie de l'esprit » ou du « cerveau social », principe notamment à la base du système des « neurones miroirs » (Saffin and Tohid, 2016).
- ◆ Déficit de la cohérence centrale et défaut de connectivité (Courchesne, 2005).
- ◆ Trouble des fonctions exécutives et du cortex préfrontal (Volkmar et al., 2005).
- ◆ Trouble des capacités de type « empathizing / systemizing », principe notamment à la base de la théorie « extreme male brain » (Baron-Cohen et al., 2011).

E – Comorbidités

La comorbidité est définie comme la présence simultanée d'au moins deux troubles chez une même personne. On estime que près de 70% des personnes avec TSA présentent des troubles comorbides (Lai et al., 2014) (Tableau 3):

Comorbidités développementales	<ul style="list-style-type: none"> - Déficit intellectuel (45%) - Trouble du langage (variable) - Trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité TDAH (28 - 44%) - Tics (14 – 38%) / Trouble moteur (79%)
Comorbidités somatiques	<ul style="list-style-type: none"> - Épilepsie (8 – 30%) - Troubles gastro-intestinaux (9 – 70%) - Dysfonction immunitaire (38%) - Syndrome génétique (5%)
Comorbidités psychiatriques	<ul style="list-style-type: none"> - Trouble anxieux (42 – 56%) - Dépression (12 – 70%) - Trouble obsessionnel compulsif (7 – 24%) - Troubles psychotiques (12 – 17%) - Trouble lié à l'usage de substances (16%) - Trouble oppositionnel avec provocation (16 – 28%) - Trouble du comportement alimentaire (5%) - Troubles de la personnalité (variable) - Troubles du sommeil (50 – 80%)

Comorbidités comportementales	<ul style="list-style-type: none"> - Hétéro-agressivité (68%) - Auto-agressivité (50%) - Idéation suicidaire (11 – 14%) - PICA (36%)
--------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Concernant la comorbidité du trouble bipolaire, nous l'aborderons dans la partie III.

F – Prise en charge

La prise en charge d'une personne avec TSA est avant tout pluridisciplinaire. La HAS et l'ANESM en 2012, dans le cadre du plan autisme 3, ont formulé un état des connaissances concernant, notamment, la prise en charge des personnes avec TSA avec mise en place d'un projet personnalisé d'interventions (PPI).

a – Médicamenteuse

Aucun traitement médicamenteux ne guérit le TSA cependant certains médicaments sont utiles au traitement de pathologies fréquemment associées et d'autres peuvent avoir une place, non systématique et temporaire, dans la mise en œuvre de la stratégie d'interventions éducatives et thérapeutiques. Au vu des données publiées, il y a une absence de consensus sur les stratégies médicamenteuses les plus appropriées dans le cadre des troubles du comportement (peu d'études contrôlées randomisées, effectifs restreints, effets indésirables fréquents, majorité des molécules hors AMM) (HAS, 2012).

En dehors des thymorégulateurs dont nous parlerons dans la partie III ; plusieurs traitements sont utilisés dans la pratique courante (Lai et al., 2014) (Tableau 4):

Traitement(s) médicamenteux	Objectif(s)
Antipsychotiques atypiques (<i>Risperidone, Aripiprazole</i>).	Diminuer les troubles du comportement et les stéréotypies.
Antidépresseurs Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) (<i>Citalopram, Escitalopram, Fluoxetine</i>).	Diminuer les comportements répétitifs.

Psychostimulants (<i>Méthylphénidate</i>).	Diminuer les symptômes de TDAH.
Autres thérapeutiques (<i>Ocytocine, agents cholinergiques et glutamatergiques, mélatonine, régime sans gluten, oméga-3</i>)	<i>Pas assez de preuve d'efficacité.</i>

b – Non médicamenteuse

Il existe plusieurs approches spécifiques dans l'accompagnement des personnes avec TSA dont :

- ◆ Programmes d'intervention précoce, comportementaux de type ABA (Applied Behavior Analysis) ou développementaux de type TEACCH.
- ◆ Rééducation orthophonique (techniques augmentatives de communication de type PECS, langue des signes, MAKATON, logiciels de synthèse vocale).
- ◆ Rééducation en psychomotricité (approche sensorimotrice de Bullinger).
- ◆ Environnements Snoezelen (Hogg et al., 2001).
- ◆ Thérapie d'intégration sensorielle (lien entre les expériences sensorielles et les performances motrices).
- ◆ Manipulation sensorielle (*handling*) et les pressions corporelles (*deep pressure*).
- ◆ Psychothérapies (de soutien, cognitivo-comportementale, remédiation cognitive ou d'inspiration analytique).
- ◆ Psycho-éducation et groupes d'entraînement aux habiletés sociales.

Résumé

Le trouble du spectre de l'autisme est un trouble neuro-développemental complexe dont les premiers symptômes se manifestent dans les trois premières années de vie. Il répond à un modèle étiologique multi-factoriel génétique, environnemental et moléculaire. L'évaluation diagnostic est basé sur la réalisation d'un bilan multidisciplinaire médical et para-médical individualisé. De nombreux diagnostics différentiels existent au niveau des troubles développementaux et au niveau de différentes affections psychiatriques de l'enfant et de l'adolescent. La question de la comorbidité est également essentielle sur le plan somatique et psychiatrique avec une prévalence importante. Les différentes prises en charges existantes comprennent des axes non médicamenteux pluriels et des pistes pharmacologiques du trouble lui-même et de ses comorbidités.

II – Trouble bipolaire

A – Historique

L'histoire du trouble bipolaire remonte à l'époque de la Grèce antique, il y a plus de 2 000 ans. Les deux pôles de l'humeur: la mélancolie (dépression) et la manie ont été clairement identifiées dès cette époque. Arétée de Cappadoce, médecin grec, a été le premier à proposer que ces deux extrêmes fassent parties d'une même maladie. En 1854, le psychiatre Jean-Pierre Falret a décrit le trouble bipolaire comme une « folie circulaire ». A la même époque, le neurologue Jules Baillarger, décrit ces changements comme différentes phases de la même maladie dite « folie à double forme ». En 1899, le psychiatre Emil Kraepelin a utilisé le terme maniaco-dépressif pour décrire ces deux états. Un peu plus tard, en 1953, un autre Allemand Karl Von Kleist fut le premier à utiliser les termes «bipolaire» et «unipolaire». Les classifications actuelles (CIM-10 et DSM 5) ont toutes adopté l'entité nosographique « trouble bipolaire » (TBP).

B – Épidémiologie

Dès le premier épisode, le TBP doit être considéré comme une maladie potentiellement récurrente. Il entraîne pour le patient une vulnérabilité chronique en raison des oscillations de l'humeur plus ou moins permanentes, et la nécessité d'une prise en charge à vie. Plus de 90 % des patients qui ont présenté un épisode maniaque, présenteront d'autres épisodes thymiques (HAS, 2015).

a – Prévalence

La prévalence des TBP est homogène dans les diverses cultures et groupes ethniques, avec une prévalence à vie globale de 0,6% pour le TBP de type I, de 0,4% pour le TBP de type II et de 2,4% pour le « spectre des troubles bipolaires » (Merikangas et al., 2011). En ce qui concerne le sex-ratio, le TBP de type I affecte autant les hommes que les femmes alors que le TBP de type II est plus fréquent chez les femmes (Nivoli et al., 2011). L'âge de début du TBP se fait classiquement entre 15 et 25 ans avec un retard

diagnostique moyen de 10 ans. L'incidence est de 10 à 40 pour 100 000 (Rouillon, 2008).

b – Chez les apparentés

Le risque de développer un TBP, lorsqu'un apparenté au premier degré est atteint, s'estime à environ 10%. L'étude des jumeaux montre la présence concomitante d'un TBP chez 13% des jumeaux dizygotes et 69% des jumeaux monozygotes, ce qui met en évidence une vulnérabilité génétique majeure, bien que non exclusive, dans le développement du trouble.

C – Évaluation diagnostique

Le trouble bipolaire est un trouble chronique récurrent caractérisé par des fluctuations de l'état d'humeur et de l'énergie. Le diagnostic est aidé, dans une mesure importante, par un entretien dirigé avec le patient et ses proches, pour discerner l'évolution longitudinale du trouble, ce qui diffère souvent des réponses données dans une situation d'entrevue transversale. Seulement 20% des patients atteints de TBP ayant un épisode dépressif sont diagnostiqués avec un trouble bipolaire au cours de la première année de recherche de traitement.

a – Démarche clinique

Les critères diagnostiques du TBP établis par les classifications internationales, la CIM-10 (Annexe 3) et le DSM 5 (Annexe 4), sont les références en terme de diagnostic positif. Selon la HAS (2015), les épisodes des TBP peuvent être classés en tant qu'épisodes : hypomaniaques, maniaques sans symptômes psychotiques ; maniaques avec des symptômes psychotiques ; dépressifs légers ou modérés sans symptômes psychotiques ; dépressifs sévères sans symptômes psychotiques ; dépressifs sévères avec symptômes psychotiques ; ou mixtes. On peut ainsi identifier plusieurs situations cliniques tout au long de la vie du patient atteint de TBP (Grande et al., 2016, Figure 1) :

Figure 1

1 - Épisode maniaque

Un épisode maniaque inaugural permet de poser le diagnostic de trouble bipolaire.

2 - Épisode dépressif

Il est recommandé de rechercher des arguments en faveur d'un trouble bipolaire devant tout épisode dépressif en raison d'un risque suicidaire accru et d'une possible erreur thérapeutique :

- ◆ **Antécédent de manie** : un épisode de manie (TBP de type 1) ou un virage maniaque sous traitement par antidépresseur (TBP de type 3) suffisent pour diagnostiquer un TBP.
- ◆ **Antécédent d'hypomanie** : les épisodes sont souvent de durée brève et de faible intensité symptomatique avec moins de répercussions fonctionnelles que dans l'épisode maniaque (TBP de type 2). Il y a toutefois une rupture avec le fonctionnement psychique antérieur.
- ◆ **Pas antécédent de manie ni d'hypomanie** : il convient alors de rechercher des indicateurs permettant de suspecter une évolution possible vers une bipolarité :

- ✓ survenue précoce de dépression avant 25 ans
- ✓ antécédents d'épisodes dépressifs et multiples (3 ou plus)
- ✓ antécédents familiaux connus de TBP
- ✓ épisode dépressif dans le post-partum
- ✓ hyperphagie et/ou hypersomnie
- ✓ caractéristiques psychotiques congruentes à l'humeur

3 – Épisode mixte

Des symptômes dépressifs et des symptômes de manie peuvent coexister et sont classiquement nommés « épisodes mixtes ». Avec le DSM 5, on parle désormais d'épisode maniaque ou dépressif « avec caractéristiques mixtes » ; cela semble en effet plus adapté à la clinique du trouble. Le risque suicidaire est majeur durant ces épisodes.

b – Particularités chez l'adolescent et l'enfant

L'approche développementale fait l'hypothèse d'un continuum entre les troubles décrits chez l'enfant, les troubles maniaco-dépressifs de l'adolescent et les TBP de l'adulte (Balsan and Corcos, 2016). L'expression d'un mal-être, ou des éléments de la lignée dépressive sont très souvent retrouvés en amont (à un âge moyen de 16 ans) de la symptomatologie plus bruyante constituant le premier « épisode » (âge moyen de 20 ans) repéré comme « entrée » dans la maladie (Duffy et al., 2014). Le mythe du « coup de tonnerre dans un ciel serein » perdure ; en pratique clinique on observe plutôt un faisceau de symptômes prodromiques qui traduisent une vulnérabilité génétique, environnementale et structurale, soit un terrain à risque mais non des facteurs prédictifs. Ainsi, on trouve rétrospectivement un épisode dépressif inaugural dans la majeure partie des cas chez l'adolescent dont les caractères qui suivent sont évocateurs d'un TBP : antécédents familiaux de TBP, irritabilité, distractibilité, difficultés de concentration, ralentissement psychomoteur, plaintes somatiques, hyperphagie avec prise de poids, auto-dépréciation, idées de culpabilité disproportionnées, idéation suicidaire, haut niveau d'exigence personnelle (Birmaher et al., 2009). L'étude de Geoffroy et al., 2013 propose de mettre en évidence des signes prodromiques du TBP, comme résumés sur la Figure 2:

Figure 2

Plus l'adolescent est jeune, plus souvent le tableau est mixte (83%) et non phasique (au début), associant simultanément manie et dépression. Ainsi, l'humeur est volontiers dysphorique, avec irritabilité et agressivité au premier plan. L'évolution symptomatique se fait à cycles rapides avec très peu d'intervalles libres donnant le sentiment d'état quasi continu avec résistance fréquente aux traitements (Hirneth et al., 2015). L'hyperactivité prend la forme d'actions auto-agressives (70%) ou hétéro-agressives et de conduites à risque (sports dangereux, alcoolisations massives, comportements sexuels à risque, fugues) où l'impulsivité domine. Le risque suicidaire est plus élevé que dans la population générale, ainsi que chez les adolescents dépressifs que ce soit en termes de tentatives de suicide (36%), d'idéation suicidaire (74%) ou d'équivalents suicidaires (Geoffroy et al., 2014). Une symptomatologie psychotique est fréquemment présente (36 à 62%), avec des idées délirantes de mécanisme hallucinatoire psychosensoriel, interprétatif, intuitif, à thématique multiple de persécution, mégalomanie, hypocondrie ou encore des idées d'indignité, un délire de petitesse, voire de négation (mais une congruence à l'humeur n'est pas toujours présente) ; des symptômes dissociatifs (le discours est diffluent, les associations sont relâchées, avec parfois présence de barrages et répétition incontrôlée d'expressions verbales témoins de troubles du cours de la pensée) témoignent de l'intensité de l'angoisse et de la menace de désorganisation. On décrit également des éléments confusionnels avec une perplexité anxieuse et une désorientation spatio-temporelle labile, ainsi que des états catatoniques inauguraux. Il y a peu de manifestations typiquement maniaques comme l'hyperactivité,

l'euphorie, la mégalomanie, l'hyper-sociabilité ou la diminution du besoin de dormir (Balsan and Corcos, 2016).

c – Bilans complémentaires

Un bilan initial est nécessaire (HAS, 2009) avant de décider toute intervention (glycémie, bilan lipidique, hémogramme, vitesse de sédimentation, transaminases, créatinine, ionogramme sanguin, bilan thyroïdien, gamma GT, protéinurie, glycosurie, électrocardiogramme et test de grossesse pour les patientes en âge de procréer). En fonction des données recueillies lors de l'interrogatoire, le bilan peut être complété par d'autres examens (dosage de la transferrine désialylée, dosage urinaire de substances psychoactives illicites, électroencéphalogramme et imagerie cérébrale). À l'issue du bilan initial, il est nécessaire de déterminer l'urgence qu'il y a à prendre des mesures immédiates pour protéger le patient et ses biens (hospitalisation libre ou sous contrainte, mesure de protection des biens à type de sauvegarde de justice et évaluation/prévention du risque suicidaire).

d – Outils diagnostics et de dépistage

Pour aider à orienter le diagnostic de TBP, on peut se servir de différents questionnaires avec des niveaux de preuve et de validation variables (mais le diagnostic positif demeure uniquement clinique) :

◆ Pour les adultes :

- ✓ Entretien semi-structuré : Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)
- ✓ Agenda de l'humeur
- ✓ Échelle graduée de sévérité : Young Mania Rating Scale (YMRS) (Annexe 5)
- ✓ Mood Disorder Questionnaire (MDQ)
- ✓ Check-list d'hypomanie de Angst (CLH 32)
- ✓ Clinician-Administered Rating Scale For Mania (CARS-M)

◆ Pour les adolescents et les enfants :

- ✓ Entretien semi-structuré : Kiddie-Sads (K-SADS-PL)
- ✓ Child Bipolar Questionnaire (CBQ)
- ✓ Mood Disorder Questionnaire, version adolescents (MDQ-A)

e – Diagnostics différentiels

Selon la National Institute for health and Clinical Excellence (NICE) (2006) et la revue de Hättenschwiler et al (2009), on peut résumer les diagnostics différentiels du TBP en trois catégories (Tableau 5):

Pathologies psychiatriques	<ul style="list-style-type: none">- Troubles du spectre schizophrénique- Trouble dépressif unipolaire- Troubles de la personnalité (borderline)- TDAH- Trouble du comportement alimentaire
Pathologies somatiques	<ul style="list-style-type: none">- Dysthyroïdie- Accident vasculaire cérébral- Démence si début tardif du TBP- Tumeur cérébrale / Infection au VIH- Épilepsie / Sclérose en plaques- Carence en vitamine B12
Effets de substances	<ul style="list-style-type: none">- Cannabis- Alcool- Cocaïne / LSD- Corticostéroïdes

D – Étiologies

Le TBP répond à un modèle bio-psycho-social et c'est à ce titre qu'il est important de connaître les différents facteurs de vulnérabilité du spectre bipolaire.

a – Facteurs génétiques

Les études sur les familles et les jumeaux montrent l'importance des facteurs génétiques affectant la sensibilité au trouble bipolaire et suggèrent une complexité génétique et phénotypique substantielle. Des associations significatives robustes et reproductibles à l'échelle du génome ont récemment été rapportées dans des études d'association à plusieurs polymorphismes communs, y compris de variants dans les gènes

CACNA1C, ODZ4 et NCAN. Il existe une forte preuve d'une contribution polygénique au risque. Plusieurs gènes sont classiquement identifiés comme ayant un rôle dans la pathogénie du TBP (Szczepankiewicz, 2013): SLC6A4/5-HTT, BDNF, DAOA, DTNBP1, NRG1, et DISC1. D'autres gènes semblent également impliqués selon une étude du Lancet (Craddock and Sklar, 2013) : TRPC4AP, SYNE1, ZNF804A, ITIH3-ITIH4, ANK3 et MAPK3.

b – Facteurs environnementaux

On peut regrouper ces facteurs en trois catégories (Marangoni et al., 2016) (Tableau 6):

<p>Neurodéveloppementaux</p>	<ul style="list-style-type: none"> - exposition au virus <i>influenza</i> durant le 3ème trimestre de la grossesse - prématurité (naissance < 37 semaines d'aménorrhée) - hypotrophie (poids de naissance < 2,5 kg) - césarienne programmée - indicateurs du développement foetal
<p>Substances</p>	<ul style="list-style-type: none"> - consommation de cannabis pendant la grossesse - consommation personnelle de cannabis - consommation personnelle de cocaïne - consommation hors cadre de médicaments psychotropes
<p>Stress psycho-sociaux et physiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> - exposition pré-natale ou péri-natale à une charge de stress importante - maltraitance et abus sexuels - perte de ses parents - lésions cérébrales

A cela, se rajoute les phénomènes épigénétiques en tant que facteurs étiologiques mais aussi facteurs prédictifs de la réponse aux traitements médicamenteux (Houtepen et al., 2016).

c – Facteurs moléculaires, cellulaires et anatomiques

Historiquement, les troubles de l'humeur étaient censés résulter d'un déséquilibre des systèmes de neurotransmetteurs monoaminergiques, tels que la sérotonine, la

noradrénaline, et en particulier dans le TBP, le système dopaminergique. En dépit des preuves montrant que ces circuits sont susceptibles de jouer un rôle, aucun dysfonctionnement singulier de ces systèmes de neurotransmetteurs n'a été identifié (Grande et al., 2016a). Néanmoins, la modulation de la plasticité synaptique et neuronale semble être importante dans la régulation des circuits assurant les fonctions affectives et cognitives. Par exemple, le BDNF (brain-derived neurotrophic factor) a un rôle essentiel dans les voies de signalisation de la germination et de la plasticité dendritique (Grande et al., 2010). D'autres voies telles que celles de l'inter-connectivité neuronale sont également à l'étude, y compris la dysfonction mitochondriale, la neuro-inflammation, l'oxydation et l'apoptose. En termes de circuits neuronaux par neuro-imagerie dans le TBP, on retrouve une dysfonction parallèle du cortex pré-frontal et des circuits hippocampo-amygdaliens bilatéraux (avec du côté gauche, une « hyperactivité » du striatum ventro-latéral et du cortex orbito-frontal); ce qui semble cohérent avec les anomalies comportementales caractéristiques du TBP (Phillips and Swartz, 2014).

d – Facteurs précipitants

Ces facteurs favorisent une décompensation thymique (Balsan and Corcos, 2016) :

- ◆ La puberté et l'adolescence,
- ◆ La grossesse,
- ◆ Les expériences de perte et leurs équivalents (ex. décès, rupture),
- ◆ Une maladie somatique intercurrente,
- ◆ Les difficultés scolaires ou professionnelles,
- ◆ La prise de toxiques (cannabis sur un versant plutôt maniaque, alcool sur un versant plutôt dépressif) ou de certains traitements antidépresseurs.

E – Comorbidités

La National Comorbidity Survey (NCS) met en avant la présence d'un trouble anxieux chez près de 90 % des sujets bipolaires par exemple (Kessler et al., 1994). Dans plus de la moitié des cas, le TB est associé à au moins un autre trouble. On peut résumer les principales comorbidités en deux groupes (Bourgeois, 2014) (Tableau 7):

<p>Comorbidités psychiatriques</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles anxieux (trouble panique, anxiété sociale, trouble obsessionnel compulsif TOC, syndrome de stress post-traumatique PTSD, trouble anxiété généralisée TAG) - Troubles liés à l'usage de substances - Trouble du comportement alimentaire - Troubles de la personnalité (borderline) - Tentatives de suicide
<p>Comorbidités somatiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome métabolique - Maladies cardio-vasculaires - Dysthyroïdies - Épilepsie - Sclérose en plaques - Troubles algiques

F – Prise en charge

La prise en charge du TBP est pluridisciplinaire.

a – Médicamenteuse

Trois situations peuvent être envisagées en fonction du tableau clinique selon la Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) (Yatham et al., 2013). On peut ainsi résumer les traitements médicamenteux de première ligne dans le TBP (classés eux mêmes en trois catégories : sels de lithium (thymorégulateur), anti-convulsivants et antipsychotiques atypiques) (Tableau 8) :

<p>Épisode maniaque</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Mono-thérapie: lithium, divalproate de sodium, olanzapine, risperidone, quetiapine et aripiprazole - Bi-thérapie avec le lithium ou le divalproate de sodium: risperidone, quetiapine, olanzapine et aripiprazole
--------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Dépression bipolaire</p>	<p>- Mono-thérapie: lithium, lamotrigine, quetiapine - Bi-thérapie: lithium ou divalproate de sodium + ISRS (sauf paroxétine) / olanzapine + ISRS (sauf paroxétine) / lithium + divalproate de sodium</p>
<p>Prévention de la rechute</p>	<p>- Mono-thérapie: lithium, lamotrigine (dépression), divalproate de sodium, olanzapine, quetiapine, risperidone injection retard (manie) et aripiprazole (manie) - Bi-thérapie avec le lithium ou le divalproate de sodium : quetiapine, risperidone injection retard (manie) et aripiprazole (manie)</p>

L'observance au traitement est un enjeu majeur dans le suivi des patients ayant un TBP.

b – Non médicamenteuse

1 – Psychothérapies

La psychothérapie ne se substitue pas au traitement médicamenteux. Elle est essentielle et peut être effectuée par le psychiatre ou le psychologue clinicien (acte non pris en charge).

Elles peuvent être de plusieurs types (Salcedo et al., 2016) :

- ◆ Psychothérapie de soutien
- ◆ Psychothérapie d'inspiration psychanalytique
- ◆ Thérapies comportementales et cognitives (Jones et al., 2015)
- ◆ Thérapies interpersonnelles, familiales et systémiques.

2 – Éducation thérapeutique du patient (ETP)

L'ETP vise à accompagner le patient dans l'acquisition de connaissances de la maladie et à prévenir les rechutes et les complications évitables (HAS, 2007). Elle contribue également à l'amélioration ou au maintien de l'état de santé du patient, de sa qualité de vie et de celle de ses proches. Dans le cadre des TBP, elle est complémentaire de la prise en charge médicale, réalisée si possible par une équipe multi-professionnelle.

Elle contribue au développement de compétences qui permettent au patient de :

- ◆ Connaître la maladie, les traitements médicamenteux et non médicamenteux.
- ◆ Mettre en œuvre des modifications de son mode de vie (équilibre diététique, programme d'activité physique)
- ◆ Prévenir des complications et faire face aux problèmes occasionnés par la maladie
- ◆ Impliquer l'entourage dans la gestion de la maladie

3 – Electroconvulsivothérapie (ECT)

L'ECT est recommandée pour :

- ◆ Réaliser une amélioration rapide et à court terme des symptômes sévères lorsque d'autres options thérapeutiques se sont révélées inefficaces.
- ◆ Pour les patients dont les symptômes peuvent mettre en jeu le pronostic vital :
 - ✓ Troubles dépressifs sévères et/ou réfractaires aux thérapeutiques (Schoeyen et al., 2015).
 - ✓ État catatonique.
 - ✓ Épisode maniaque sévère et prolongé.
 - ✓ Contre-indication aux autres traitements.

En cas d'ECT, les prescripteurs doivent :

- ◆ Éliminer une hypertension intra-crânienne (contre-indication absolue).
- ◆ Envisager de réduire le lithium ou les benzodiazépines avant l'administration.
- ◆ Surveiller la longueur des crises si le patient prend un anti-convulsivant.
- ◆ Surveiller l'état cognitif du patient et les signes d'inversion de l'humeur.

Résumé

Le trouble bipolaire est un trouble chronique récurrent caractérisé par des fluctuations de l'état d'humeur et de l'énergie. Les premiers symptômes de la maladie se manifestent généralement durant la puberté et la pré-puberté avec des caractéristiques souvent atypiques et complexes. La maladie répond également à un modèle multi-factoriel génétique et environnemental. Le diagnostic positif est clinique mais nécessite par

ailleurs la réalisation d'examens complémentaires afin d'éliminer un diagnostic différentiel (effets de substances, affections psychiatriques et troubles somatiques). La prise en charge est multidisciplinaire et multi-axiale avec un enjeu majeur dans l'observance au traitement médicamenteux (thymorégulateur) et dans la psycho-éducation.

III – Etude de la comorbidité du trouble bipolaire chez les personnes avec un trouble du spectre de l'autisme

Les TSA et les TBP sont deux entités nosographiques distinctes et la question de leur identification chez une même personne dans son histoire soulève plusieurs hypothèses : forme clinique particulière du TSA avec caractéristiques dysthymiques, erreur diagnostique du fait d'une incompatibilité développementale supposée des deux troubles ou bien encore lien de comorbidité important. Au vu des études récentes et de l'élargissement des critères nosographiques des deux spectres respectifs, c'est cette dernière hypothèse que nous proposons de développer dans la partie III et que nous illustrerons par une étude de cas dans la partie IV.

A – Principe de comorbidité dans le TSA

Plusieurs points semblent intéressants à aborder afin de faciliter la compréhension du principe de comorbidité dans le TSA (Barthelemy, 2012).

Premièrement, il semble important de toujours garder à l'esprit que les personnes avec TSA ont souvent un retard de langage sévère, voire une absence totale de langage oral. Il est donc très difficile d'obtenir des informations sur leurs ressentis ou leurs événements de vie. On peut pour cela s'aider d'échelles globales d'évaluation standardisées de type dimensionnelle comme la *Child behavior checklist* (CBCL) (Annexe 6) ou de type catégorielle comme la *Kiddie schedule for affective disorders and schizophrenia* (K-SADS). Mais à l'heure actuelle, ces échelles n'ont pas fait l'objet d'étude de validation dans une population d'enfants avec autisme, sauf récemment pour la CBCL (Pandolfi et al., 2009). Peu d'échelles ou de questionnaires d'aide au diagnostic des comorbidités sont validés lorsque l'on s'intéresse spécifiquement aux personnes avec

TSA. Une seule échelle, *l'Autism comorbidity interview-present and lifetime version* (ACI-PL), a été conçue pour cette population (Tableau 9, issu des données de l'HAS 2010) mais n'est pas encore validée en français (Leyfer et al., 2006). Cette échelle est en fait une adaptation de la K-SADS pour la population des enfants avec autisme. Elle distingue les altérations causées par les troubles psychiatriques comorbides de celles causées par une déficience due aux caractéristiques intrinsèques de l'autisme. Ainsi une étude de Mazefsky et al., 2012, montrait que 60% des diagnostics psychiatriques posés antérieurement à la passation de l'ACI-PL, n'étaient pas soutenus selon cette échelle. La plus faible concordance diagnostique portait justement sur le TBP et le TOC.

Tableau 9. *Utilisation de l'ACI-PL.*

Deuxièmement, les personnes avec TSA n'ayant souvent pas accès à un langage oral fonctionnel, les symptômes sont en général exprimés sur un versant comportemental. Par ailleurs, les symptômes comportementaux ou verbaux des différents troubles psychiatriques comorbides varient considérablement d'une personne à l'autre (en particulier dans le trouble bipolaire).

Troisièmement, les points évoqués précédemment nous amènent à soulever la question du diagnostic différentiel. En effet, nous n'avons que peu de signes cliniques pour différencier les différents troubles psychiatriques comorbides et, dans l'état actuel des connaissances, aucun symptôme n'est pathognomonique d'un trouble particulier.

Enfin, il est semble important de faire le diagnostic des comorbidités psychiatriques

associées au TSA, car leur présence impacte l'évolution de la personne à moyen et long terme. Un diagnostic précoce et le plus précis possible permet une prise en charge plus spécifique du ou des troubles. Cependant, il n'existe pas actuellement de recommandations claires pour la prise en charge de ces comorbidités dans le TSA.

B – Méthode de recherche

La méthode de recherche que nous avons appliquée dans cette revue de la littérature était basée sur l'utilisation des moteurs de recherche scientifiques « PubMed » et « Google Scholar » à partir des termes clefs « MeSH » suivants (identifiés au niveau du titre de l'article et/ou du résumé) : trouble bipolaire OU hypomanie OU manie OU trouble maniaco-dépressif OU trouble de l'humeur ET trouble du spectre de l'autisme OU autisme OU trouble envahissant du développement OU syndrome d'Asperger. Les articles étaient principalement issues de revues internationales anglophones. La période étudiée concernant les dates de publications couvrait les années 1979 à 2017. Les articles abordant le trouble du spectre de l'autisme sous l'angle de la « psychose infantile » et le trouble bipolaire sous l'angle de la « psychose maniaco-dépressive » n'étaient pas pris en compte dans la revue de la littérature ; au vu de l'approche clinique et nosographique contemporaine et pour limiter des biais de confusion.

C – Épidémiologie

1 – Prévalence

Une revue de la littérature de Skokauskas and Frodl, 2015 propose d'étudier la prévalence de la comorbidité TBP / TSA après avoir identifié et examiné 20 études originales réalisées en Amérique du Nord, en Europe et en Asie. Plus de la moitié d'entre elles ont été publiés au cours des 6 dernières années, reflétant l'intérêt croissant pour le sujet. La plupart des études ont porté sur des enfants et des adolescents dont 3 ont porté sur des enfants atteints d'autisme de haut niveau. Toutes les études, sauf une seule ont utilisé des échantillons cliniques. La plupart d'entre elles ont étudié la présence de TBP chez des sujets atteints de TSA (n = 6 128) et 431 (7%) ont répondu aux critères de TBP. Seulement 3 articles ont étudié le diagnostic de TSA chez les personnes souffrant de TBP

(n = 530). Ce n'est pas surprenant car les sujets atteints de TSA connus sont presque toujours exclus des études officielles portant sur le TBP. Au total, 530 personnes atteintes de TBP ont fait l'objet d'une enquête, et 103 (19%) ont présenté des critères diagnostiques pour la TSA. Un résumé de ces résultats est présenté dans le Tableau 10.

Auteurs	Sujets et description de l'étude	Principaux résultats
(Wozniak et al., 1997)	n = 727. Enfants recrutés après entretien psychiatrique structuré sur une période de temps donnée.	4 enfants à la fois TSA et TBP représentant 21% du groupe TSA et 11% du groupe TBP
(Ghaziuddin et al., 1998)	n = 35. Suivi de 35 enfants atteints du syndrome d'Asperger	1 (2,8%) avait un TBP
(Stahlberg et al., 2004)	n = 129. 241 patients adultes avec un trouble déficit de l'attention / hyperactivité et / ou un TSA (129)	9 (7,0%) des 129 sujets atteints de TSA ont également eu un épisode de TBP
(Leyfer et al., 2006)	n = 109. Enfants atteints d'autisme recrutés à partir de sources communautaires	2 (0,9%) avaient un TBP type 1 et 1 (0,8%) avaient un TBP type 2
(Bradley and Bolton, 2006)	n = 72. Adolescents ayant des troubles d'apprentissage vivant dans une zone géographique donnée	2 (5,5%) dans le groupe TSA (n = 36) ont été diagnostiqués avec un TBP par rapport à 0 dans le groupe témoin
(Munesue et al., 2008)	n = 44. Patients ambulatoires atteints de TSA de haut niveau, âgés de 12 ans et plus	12 (27%) patients avaient également un TBP
(Bryson et al., 2008)	n = 586. Enfants atteints de TSA fréquentant des centres communautaires de santé mentale	48 (8,2%) avaient aussi un diagnostic de TBP
(Pine et al., 2008)	n = 62. 352 enfants suivant un programme de suivi de l'humeur et de l'anxiété, dont 62 avec un TBP	33 (56,9%) patients atteints de TBP ont atteint un seuil de SRS (échelle d'adaptation sociale) pour le TSA
(Hutton et al., 2008)	n = 135. Suivi de personnes atteintes d'un TSA diagnostiqué dans l'enfance	1 homme (0,74%) a développé un TBP
(Hofvander et al., 2009)	n = 122. Adultes atteints de TSA avec un niveau d'intelligence dans la norme	10 (8%) sujets avaient un TBP
(Mukaddes and Fateh, 2010)	n = 37. Enfants atteints du syndrome d'Asperger fréquentant une clinique psychiatrique privée	3 (8%) ont mis en avant des critères de diagnostic de TBP
(Mukaddes et al., 2010)	n = 60. 30 enfants et adolescents atteints de TSA de haut niveau (HFA) et 30 avec le syndrome d'Asperger fréquentant une clinique universitaire	1 (3,3%) patient a été diagnostiqué avec un TBP dans le groupe HFA

(Joshi et al., 2010)	n = 217. Les enfants et adolescents atteints de TSA ont été recruté dans un programme de psychopharmacologie pédiatrique	68 (31%) avaient un TBP type 1
(Lugnegård et al., 2011)	n = 54. 26 hommes et 28 femmes (âge moyen 27 ans) avec un diagnostic clinique du syndrome d'Asperger	5 participants (9%) ont répondu aux critères de TBP type 2
(Rosenberg et al., 2011)	n = 4343. Enfants atteints de TSA fréquentant des centres communautaires de santé mentale	226 (5,2%) avaient un diagnostic de TBP
(Joshi et al., 2012)	n = 151. Une étude de l'utilisation des APA chez les jeunes avec un TBP	23 (15%) satisfaisaient aux critères pour un TSA comorbide
(Mazefsky et al., 2012)	n = 35. Enfants atteints de TSA recrutés par bouche à oreille et prospectus dans une clinique diagnostique de troubles du développement	5 (14,3%) ont eu un diagnostic de TBP, mais aucun d'entre eux n'a été validé dans l'étude en utilisant l'ACI et aucun nouveau diagnostic de TBP n'a été identifié (cf paragraphe « outils diagnostics »).
(Joshi et al., 2013a)	n = 155. Jeunes avec un TBP type 1	47 (30,3%) des sujets avec un TBP répondaient aux critères de TSA
(Giovinazzo et al., 2013)	n = 86. Enfants atteints de syndrome de HFA / Asperger fréquentant une unité ambulatoire	7 (18,4%) ont également été diagnostiqués avec un TBP
(Joshi et al., 2013b)	n = 63. Adultes avec un TSA	16 (25%) ont eu un antécédent de TBP type 1 et 4 (6%) de TBP actuel.

Tableau 10. *Revue de la littérature sur la comorbidité TBP / TSA.*

Plus récemment, l'étude suédoise de Selten et al., 2015 portant sur une population de 9062 personnes avec TSA âgées de moins de 17 ans, sur une période allant de 2001 à 2011, a estimé le risque relatif de développer un TBP lorsque la personne est porteuse d'un TSA par rapport à une population témoin sans TSA (10 sujets contrôles sans TSA pour un sujet atteint). Ce risque (Odds Ratio ajusté) a été ajusté sur l'âge, le sexe, la densité de population du lieu de naissance, les migrations géographiques des parents, les déficiences auditives, l'âge parental, le niveau d'éducation et les antécédents psychiatriques des parents. Le risque de développer un TBP chez une personne avec TSA par rapport au témoin est de 4,3 et il augmente avec l'âge du sujet, les performances scolaires et le niveau intellectuel. Toutefois cette étude ne prenait pas en compte la possibilité de traumatisme dans l'enfance ou d'usage abusif de substances.

2 – Chez les apparentés

L'étude finlandaise de Jokiranta-Olkonieni et al., 2016 « The Finnish Prenatal Study of Autism and Autism Spectrum Disorders » a analysé une cohorte basée sur une population qui comprenait des frères et sœurs d'enfants nés de 1987 à 2005 qui avaient eu un diagnostic de TSA avant 2007. Il s'agit d'une étude cas-témoins incluant 3578 personnes avec TSA (et leurs 6022 frères et sœurs) et 11775 personnes contrôles (et leurs 22127 frères et sœurs) issus de registres nationaux finlandais. Le risque relatif (RR), compris dans un intervalle de confiance de 95%, a été ajusté sur l'âge, les troubles psychiatriques éventuels des parents et sur le statut socio-économique de la mère. Les résultats montrent un RR de 1,8 pour les troubles de l'humeur et de 2,6 pour les troubles émotionnels de l'enfance chez les frères et sœurs de personnes avec TSA. La prévalence des troubles de l'humeur est plus importante lorsque le sujet avec TSA présente un développement intellectuel normal ou un syndrome d'Asperger.

L'existence d'un TBP chez les parents représenterait un facteur de risque important de développer un TSA chez leurs enfants. L'étude de Jokiranta et al., 2013 a estimé ce risque au travers d'un calcul d'odds ratio ajusté avec un intervalle de confiance de 95%. L'ajustement a été fait sur l'âge des parents, le tabac durant la grossesse et le poids en fonction de l'âge gestationnel. Le risque relatif (par apport à un témoin) de développer un TSA est estimé à 2,1 lorsque la mère est atteinte d'un TBP et à 1,8 lorsqu'il s'agit du père.

D – Enjeux diagnostiques et cliniques

D'un point de vu historique, les troubles de l'humeur dans le TSA ont été remarqués très tôt. Kanner avait déjà noté dans ses séries de patients, des personnes qui montraient une tendance à avoir des épisodes dépressifs fluctuants ; et quelques enfants décrits par Asperger avaient également des caractéristiques dépressives. Des épisodes maniaques et dépressifs cycliques étaient déjà décrits à la fin du siècle dernier chez les personnes avec TSA (Rutter, 1970). L'association entre TSA et TBP n'a que récemment reçu une plus grande attention en dépit de nombreux rapports de cas de graves troubles de l'humeur périodiques très évocateurs d'un TBP chez les enfants et les adultes atteints de TSA sur une période de temps donnée (Komoto et al., 1984; Raja and Azzoni, 2008). Les troubles comorbides chez les sujets jeunes atteints de TSA se sont révélés difficiles à identifier, en raison de chevauchements significatifs dans la présentation des symptômes,

des diagnostics parfois frontières dits « overshadowing », des questions concernant la pertinence des critères diagnostiques standards et un manque de données phénoménologiques (Borue et al., 2016). De grandes études systématiques explorant la présentation clinique du TBP chez les adultes atteints de TSA sont insuffisantes, et seules quelques études transversales explorent le TBP chez les jeunes atteints de TSA. La plupart des cohortes et essais cliniques portant sur le TBP excluent les participants atteints de TSA. À l'inverse, les études sur les jeunes ou les adultes atteints de TSA manquent généralement de caractérisation diagnostique rigoureuse ou d'évaluations de suivi des symptômes thymiques bipolaires. Une approche avec une perspective dimensionnelle semble de plus en plus s'imposer dans l'appréhension de la comorbidité psychiatrique, en particulier au regard de ce type d'association symptomatologique.

a – Symptomatologie thymique « invariable »

La réduction de l'intérêt et de la participation aux activités habituelles, l'anhédonie, l'apathie, les sentiments de dévalorisation ou de culpabilité, la faible estime de soi, les pensées morbides, la diminution des capacités de concentration et l'indécision sont des symptômes communs chez les patients dépressifs avec ou sans TSA (Ghaziuddin et al., 2002 ; Magnuson and Constantino, 2011 ; Mazzone et al., 2012 ; Tantam and Girgis, 2009). Les signes neuro-végétatifs tels que les modifications de l'appétit, les changements de poids et l'apparition de troubles du sommeil (hypersomnie ou insomnie) sont également communs chez les personnes bipolaires avec ou sans TSA (Magnuson et Constantino, 2011 ; Rao and Chen, 2009 ; Rosenberg et al., 2011). De même que pour les phases hypomaniaques ou maniaques, le diagnostic de dépression chez les sujets avec TSA est plus difficile lorsque des caractéristiques mixtes prédominent le tableau clinique. Ainsi, l'instabilité de l'humeur ; les changements affectifs atypiques, violents et soudains ; la labilité ; l'irritabilité ; l'agressivité ; l'automutilation et l'agitation ne sont pas rares chez les personnes avec TSA (Naidu et al., 2006 ; Spencer et al., 2011 ; Tantam et Girgis , 2009).

b – Symptomatologie autistique : « facteur confondant »

Les TBP sont l'une des comorbidités psychiatriques les plus fréquemment rapportés chez les personnes atteintes de TSA (Skokauskas and Gallagher, 2010). Toutefois, les changements d'humeur peuvent passer facilement inaperçus chez de

nombreuses personnes avec TSA, en partie car certains d'entre elles ne disposent pas des compétences linguistiques suffisantes pour exprimer leurs sentiments ou décrire leurs changements d'humeur (Skokauskas and Frodl, 2015a). Les personnes avec TSA, et ayant des capacités verbales, peuvent également avoir une expression altérée de ces symptômes étant donné la présence de perturbations de la communication sociale. En outre, certains des symptômes caractéristiques du TSA, comme le retrait social, l'expression faciale limitée et l'éroussement affectif, sont aussi caractéristiques de la dépression. Une étude de Matsuo et al., 2015 montrait qu'une proportion importante d'adultes atteints de trouble bipolaire et de schizophrénie présentaient des caractéristiques / symptômes de type autistique, indépendamment de la gravité des symptômes, ce qui suggère également une physiopathologie partagée dans les troubles du spectre autistique et ces troubles psychiatriques. À l'inverse, les traits autistiques chez les sujets atteints d'épisodes dépressifs unipolaires étaient associés à la gravité des symptômes dépressifs. Un résumé de ces différentes caractéristiques communes est représenté sur la Figure 3 suivante.

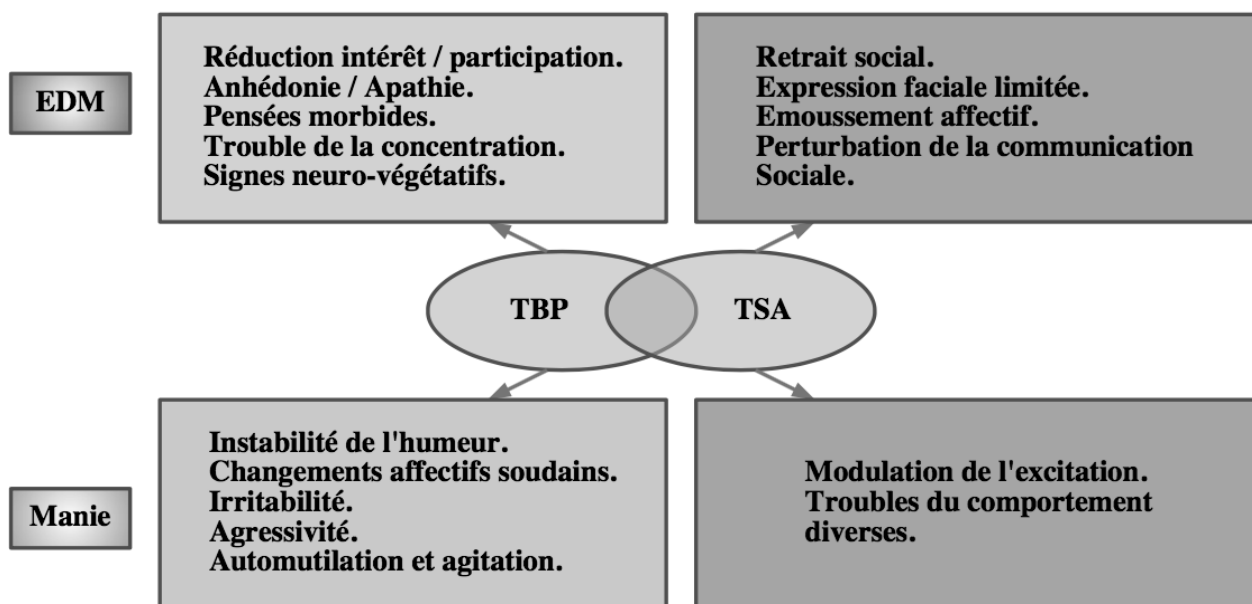


Figure 3. A gauche, la symptomatologie « invariable », à droite, celle dite « confondante ».

c – Symptomatologie thymique « singulière »

Les comportements hypomaniaques typiques comme la dépense excessive d'énergie, le jeu ou les achats compulsifs sont rarement présents chez les individus avec

TSA. Les troubles du comportement peuvent se manifester sous d'autres formes, à savoir l'agression verbale, l'aisance sociale excessive ou l'agitation.

Une attention particulière devrait être accordée aux perturbations éventuelles d'un trouble du langage pré-existant associé au TSA par rapport à la fuite des idées ou au trouble du cours de la pensée dans la manie (Carlson, 2012). Parfois, les symptômes bipolaires sont plus notables et l'intensité de la dysrégulation thymique peut masquer la symptomatologie du TSA (Joshi et al., 2013).

L'étude de Frazier et al., 2002 suggérait que le TBP devrait être considéré comme un possible diagnostic comorbide du TSA quand il y a :

- ◆ Une détérioration de la cognition, du langage ou du comportement.
- ◆ Une tendance significative de fluctuation ou de cyclicité de l'activité, du comportement ou des intérêts (avec « bons moments » et « mauvais moments »).
- ◆ Des comportements observés suggérant des problèmes thymiques.

L'association d'un TBP chez des personnes avec TSA peut plus sévèrement compromettre les individus avec un fonctionnement cognitif et des compétences sociales déjà limités ; et conduire à majorer des troubles psychologiques et psychosociaux et par conséquent la fréquence des hospitalisations.

Les épisodes maniaques dans le TSA semblent être souvent caractérisés par des caractéristiques mixtes avec une irritabilité, une humeur instable et dysphorique, une hostilité, une agitation, une anxiété, une agressivité, des comportements violents et une insomnie. En revanche, les symptômes maniaques classiques comme l'euphorie de l'humeur et l'exaltation sont plus rares (Frazier et al., 2002; Ng et al., 2003 ; Joshi et al ., 2013; Raja and Azzoni, 2008 et Skeppar et al, 2013). Il a été suggéré que, au cours des épisodes maniaques, la façon particulière de penser des sujets avec TSA devient plus importante ou que ces derniers deviennent plus enclins à partager leurs réflexions avec les autres (Skeppar et al, 2013.).

Dans l'hypomanie et d'autres troubles du spectre bipolaire, l'identification de l'exaltation de l'humeur est encore plus difficile, en particulier si elle est caractérisée par une irritabilité, une réactivité émotionnelle excessive, une augmentation de l'énergie et de

l'activité, une agitation psychomotrice et/ou une diminution du besoin en sommeil. Ces symptômes peuvent être provoquées par une difficulté de modulation de l'excitation dans le TSA, par exemple lors de la modification de certaines routines ou lors de l'exposition à de nouvelles situations sociales (Leibenluft, 2011; Leibenluft et al., 2003 et Mazzone et al., 2012).

Plus récemment, une étude nord-américaine de Borue et al., 2016 proposait de fournir une caractérisation longitudinale de l'humeur et du fonctionnement psychosocial de jeunes sujets avec des troubles comorbides TBP / TSA. Les auteurs ont suivi des sujets (7 - 17 ans) avec des critères DSM-IV de trouble bipolaire de type 1, de type 2 ou non spécifié (NOS), qui ont été recrutés dans trois centres universitaires et inscrits indépendamment de l'état actuel de l'humeur ou du statut du traitement. Les sujets jeunes atteints de schizophrénie, de déficit intellectuel, de troubles autistiques et de troubles de l'humeur secondaires à des affections médicales ou à la consommation de substances ont été exclus de l'étude. Au total, 368 enfants et adolescents ayant été suivi au moins 4 ans (moyenne 9 ans) ont été inclus dans cette analyse. Cette analyse en sous-groupes a comparé les sujets avec et sans TSA sur plusieurs critères : la présentation clinique, le pourcentage de temps avec une symptomatologie thymique et le fonctionnement psychosocial. Les résultats montraient 30 sujets (~ 8%) qui répondaient aux critères DSM-IV pour le syndrome d'Asperger ou le trouble envahissant du développement non spécifié (TED – NOS), qu'ils ont regroupé sous l'appellation TSA. À l'admission, les sujets ont été interrogés sur les troubles psychiatriques et le traitement via la K-SADS-PL. Les déficiences fonctionnelles ont été évaluées à l'aide de l'Échelle d'évaluation globale pour enfants (CGAS). Les problèmes comportementaux (internalisés et externalisés) ont été évalués avec la Liste des comportements infantiles (CBCL) rapportés par les parents. La caractérisation longitudinale détaillée des symptômes de l'humeur a été obtenue grâce à la passation individuelle et bi-annuelle de l'Échelle d'évaluation de la manie (MRS) et de l'Échelle de dépression (DRS) dérivée des sections respectives de la K-SADS-PL. Les diagnostics comorbides, les changements hebdomadaires des symptômes psychiatriques, les idées suicidaires, les comportements et le fonctionnement psychosocial ont été évalués à l'aide de sous-sections de l'échelle *The Longitudinal Interval Follow-up Evaluation* (LIFE).

La durée des épisodes sévères était similaire dans les deux groupes, mais les sujets atteints de TBP et de TSA avaient des fréquences plus élevées de TDAH et de TOC comorbides, ils avaient également un premier épisode thymique significatif à un âge plus précoce. Au fil du temps, dans les deux groupes, la proportion d'enfants et adolescents avec des périodes euthymiques a augmenté et le taux de récurrence de l'épisode a diminué. Par rapport aux sujets atteints de TBP seuls, la présentation clinique des jeunes atteints de TBP et de TSA impliquait plus souvent une distractibilité, une tachypsychie, une humeur dépressive, un retrait social et une faible réactivité lors des mouvements dépressifs. Les différences symptomatiques associées aux TSA étaient généralement plus importantes au début et ont diminué avec le temps. Les sujets souffrant de TBP et de TSA comorbides ont montré une diminution très significative des relations amicales tout au long du suivi. En conclusion, les auteurs de cette étude rappellent que les jeunes sujets atteints de TBP et de TSA présentent des symptômes thymiques bipolaires souvent typiques, mais avec un début plus précoce, une présentation mixte des symptômes et un retentissement fonctionnel plus important. Une amélioration significative des symptômes cliniques s'est produite au fil du temps, ce qui suggère que la reconnaissance précoce et le traitement des troubles de l'humeur chez les jeunes atteints de TSA peuvent améliorer les résultats cliniques de manière significative.

Ces particularités cliniques singulières sont résumées sur la Figure 4 suivante.

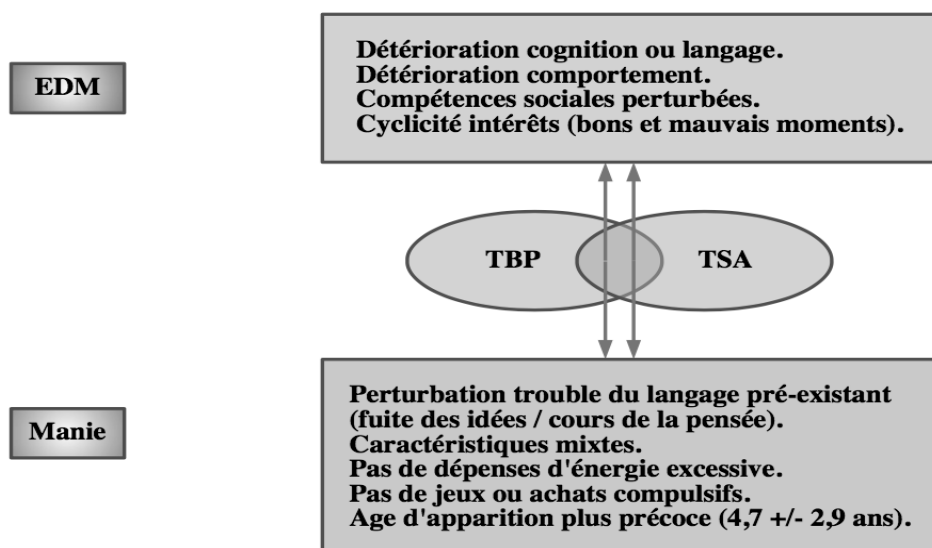


Figure 4. Symptomatologie thymique « singulière » du TBP associé au TSA.

d – Diagnostics différentiels

1 – TSA, trouble déficit attentionnel avec ou sans hyperactivité (TDAH) et autres troubles du comportement (TOP, TC).

Au cours du processus de diagnostic premier de TDAH chez les adultes, une comorbidité de TSA est rarement prise en compte. Toutefois, les TSA et le TDAH partagent environ 50 à 72% de leurs facteurs génétiques, ce qui explique leur comorbidité fréquente chez le même patient ou la même famille (van Steijn et al., 2012). Sur la base d'un registre national en ligne pour examiner les comorbidités psychiatriques de 4343 enfants atteints de TSA, le TDAH est la comorbidité la plus fréquemment rapportée (38,1%) (Rosenberg et al., 2011). Étant donné que le TDAH peut représenter un facteur de vulnérabilité pour développer un trouble de l'humeur (Masi et al., 2012), un diagnostic précoce du TDAH peut être une fenêtre d'opportunité pour une meilleure reconnaissance d'un éventuel TBP, une caractérisation clinique plus précise et une plus grande efficacité sur le plan de la prévention.

Dans la méta-analyse de Kowatch (2005), le TBP infanto-juvénile était une des comorbidités les plus fréquentes avec le TDAH (62%), suivi du TOP (53%) et du TC (19%) (Kowatch et al., 2005). Ces troubles ont plusieurs symptômes qui se chevauchent avec le TBP. Par exemple, les jeunes atteints de TDAH et les jeunes atteints de TBP peuvent à la fois présenter une hyperactivité, une impulsivité, une tolérance à la frustration, une distractibilité et un bavardage important (Seymour et al., 2013). Le TBP peut être identifié si les symptômes se chevauchant s'intensifient pendant un épisode thymique donné (Goldstein, 2012). Lorsqu'on distingue le TBP des autres troubles du comportement, il est important de déterminer que les symptômes et le comportement durant les épisodes thymiques présentent un écart important par rapport au fonctionnement de base (Towbin et al., 2013). Les principales caractéristiques distinctives du TBP sont la nature épisodique et les symptômes différents de la manie. Par exemple, contrairement à la réduction du besoin de sommeil observé dans les TBP pédiatriques, les enfants atteints de TDAH peuvent avoir une insomnie mais leur besoin en sommeil est inchangé. Les enfants et les adolescent avec un TOP peuvent présenter des troubles du comportement au moment du

coucher, mais la perturbation du sommeil n'est pas semblable (retard de phase principalement). La grandiosité et l'hyper-sexualité liées à l'humeur sont également des caractéristiques distinctives car ce ne sont pas des symptômes du TDAH ; de même que les jeunes atteints de TOP défient souvent l'autorité, mais ce n'est pas nécessairement une dimension thymique.

Des recherches récentes ont identifié d'autres distinctions potentielles entre les jeunes atteints de TDAH et les jeunes atteints de TBP. Les enfants atteints de TDAH ont des taux de comorbidités plus élevés avec d'autres comportements perturbateurs, psychotiques, anxieux ou autistiques par rapport aux autres enfants atteints de TBP. Cependant, ceux avec un TBP sont quatre fois plus susceptibles d'être hospitalisés (Arnold et al., 2011). Les jeunes avec un TBP (épisode maniaque ou hypomaniaque actuel) ont montré une agressivité plus réactive et verbale et signalent des symptômes plus dépressifs que ceux des jeunes atteints de TDAH (Doerfler et al., 2011). En outre, dans une étude sur le retentissement fonctionnel familial, les jeunes atteints de TBP type 1 ont présenté des difficultés de résolution de problèmes par rapport aux témoins, alors que les jeunes atteints de TDAH ne l'ont pas présenté (Young et al., 2013). Il est à noter, cependant, que (comme fréquemment retrouvé en clinique), 70% de l'échantillon de TBP type 1 dans cette étude avait un diagnostic comorbide de TDAH.

Contrairement à d'autres diagnostics différentiels du TBP, plusieurs études ont examiné les différences neurobiologiques entre TDAH et TBP. Les jeunes atteints de TDAH peuvent également avoir des déficits de fonctions exécutives plus graves que ceux des jeunes atteints de troubles du spectre bipolaire (Rucklidge, 2006). En outre, les enfants et les adolescents atteints de TBP et ayant une histoire de symptômes psychotiques peuvent coder inefficacement le langage verbal, tandis que les sujets atteints de TDAH peuvent avoir des problèmes de mémoire verbale (Udal et al., 2012). Les sujets avec TBP et TBP + TDAH ont une variabilité intra-individuelle accrue dans le temps de réaction, une meilleure préparation motrice et une vitesse de traitement plus lente par rapport à celles des jeunes atteints de TDAH seul (Liu et al., 2011). Les jeunes sujets avec un TBP type 1 et un TDAH peuvent également avoir des altérations différentes lors de l'identification d'images émotionnelles, notamment lors de la reconnaissance des expressions faciales (« visage émotionnel ») (Seymour et al., 2013). Les patients avec un TBP type 1 pédiatriques ont fait beaucoup plus d'erreurs d'identification sur les visages

exprimant la joie que les sujets avec un TDAH. En outre, les jeunes avec un TBP type 1 ont fait considérablement plus d'erreurs sur les visages exprimant la colère chez les enfants témoins, et les jeunes TDAH ont commis beaucoup d'erreurs sur les visages représentant la peur par rapport aux témoins.

Enfin, les différences dans la structure et la fonction du cerveau peuvent distinguer les deux troubles. Le TDAH a été associé à une diminution des volumes des noyaux caudé et putamen, tandis que le TBP pédiatrique a été associé à des volumes accrus des noyaux caudé, putamen et du globus pallidus (Liu et al., 2011). En outre, alors que le TBP peut être caractérisé par une impulsivité « émotionnelle » associée à un système de récompense ou à un circuit fronto-striatal ventral ; le TDAH peut être caractérisé par une impulsivité « cognitive » associée au système de régulation du comportement ou à un circuit fronto-striatal dorsal (Passarotti and Pavuluri, 2011).

2 – TSA et troubles psychotiques.

L'étude de Skeppar et al., 2013 a montré que chez les patients adultes atteints d'un syndrome d'Asperger et de troubles de l'humeur comorbides, la schizophrénie est un diagnostic erroné fréquent. Cela s'explique principalement par les raisons suivantes:

- ◆ Les phases (hypo) maniaques se caractérisent souvent par une irritabilité, une agressivité, des explosions de colère plus que des signes maniaques typiques, comme par exemple une humeur euphorique. Si ils sont présents, les symptômes psychotiques deviennent souvent prédominants sur le tableau clinique, en déplaçant l'attention des cliniciens plus sur le domaine psychotique que affectif.
- ◆ Les phases dépressives ont souvent tendance à être chroniques et atténuées. Plutôt que l'humeur et les affects, la motivation et les domaines psychomoteurs sont principalement impliqués. Ils se chevauchent avec une symptomatologie proche des symptômes négatifs et résiduels de la schizophrénie.
- ◆ La pensée étrange, les idées bizarres et idiosyncratiques peuvent être interprétées comme des pensées délirantes ou psychotiques. Ces caractéristiques dans le TSA sont plus fréquentes et prennent une valeur plus psychotique pendant les épisodes thymiques.

- ◆ L'approche catégorielle proposée par le DSM, basée sur la recherche de critères opérationnels, peut favoriser l'accent mis sur une image transversale. Cette approche implique une méthode hiérarchique et arbitraire pour évaluer l'importance des différents symptômes. À l'inverse, une meilleure approche clinique de la pratique devrait fournir une évaluation plus complète du domaine affectif chez tout patient présentant des épisodes psychiatriques aigus avec des symptômes psychotiques. Cela peut être réalisé, notamment en retraçant l'histoire du patient sans oublier la période de l'enfance et de l'adolescence, et en utilisant des instruments d'évaluation spécifiques.

3 – TSA et trouble de dysrégulation émotionnelle (DMDD).

Le « trouble disruptif avec dysrégulation de l'humeur » (DMDD) est une nouvelle entité clinique de trouble de l'humeur introduite dans le DSM-5. Cette catégorie nosographique vise à diminuer le sur-diagnostic pédiatrique de TBP et la surexposition conséquente des jeunes à des médicaments avec d'importants risques d'effets secondaires (Leibenluft, 2011). Le DMDD concerne les enfants de 6 à 18 ans avec une dysrégulation significative de l'humeur qui ne répondent pas aux critères complets du TBP. Les symptômes doivent apparaître avant 10 ans, avec une persistante d'une humeur irritable ou d'une colère et un caractère grave et récurrent des crises. Ainsi, DMDD et TBP ne peuvent pas coexister. Le TBP implique des épisodes maniaque-dépressifs distincts, avec ou sans accès de colère, tandis que le DMDD est caractérisée par une irritabilité chronique et épisodique sévère afin de répondre aux critères diagnostiques. En outre, le diagnostic de TBP ne se limite pas à une tranche d'âge spécifique mais a seulement un pic de début à la fin de l'adolescence et à l'âge adulte (Singh et al., 2014). Bien que l'irritabilité soit un symptôme cardinal commun dans le TSA, le TBP et le DMDD, il n'existe que peu d'études mettant en avant un lien entre ces trois entités diagnostiques. À l'heure actuelle, il n'y a pas de lignes directrices établies ou de revues approfondies qui résument le traitement du DMDD. Les options de traitement pharmacologique de l'agressivité et de l'irritabilité chronique sont notamment: les antidépresseurs (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline), les thymorégulateurs, les psychostimulants, les antipsychotiques, et les agonistes alpha-2 (Tourian et al., 2015). Les options de traitement

de l'irritabilité grave et persistante chez les adolescents sont nombreuses, mais un algorithme de traitement consensuel n'a pas encore été dégagé dans la littérature.

4 – TSA et traits de personnalité « limite » ou « borderline ».

Les traits de personnalité « limites », tels que la labilité émotionnelle, l'anxiété, l'insécurité dans la séparation, les éléments dépressifs, l'impulsivité, les prises de risque et l'hostilité, qui sont cohérents et persistants dans les différentes situations, sont inappropriés sur le plan fonctionnel et sociétal durant le développement du sujet. Contrairement au trouble de la personnalité limite, le TBP se caractérise par des symptômes thymiques sévères épisodiques et des troubles psychomoteurs qui ne sont pas observés pendant les périodes de rémission durable, et généralement des antécédents familiaux de TBP (Ghaemi and Dalley, 2014). Des auteurs contemporains d'inspiration psychanalytique et psychodynamique comme P. Jeammet et M. Corcos, définissent l'état limite chez l'adolescent comme une capacité à réguler l'état émotionnel qui n'est pas mise en place avec une extériorisation des émotions trop forte. Bien qu'au sens des classifications internationales psychiatriques, les troubles de la personnalité pathologiques sont considérés qu'à partir de la majorité (18 ans), le DSM-5 ouvre la possibilité d'évoquer un diagnostic chez des adolescents dont les traits de personnalité sont stables sur plus d'un an.

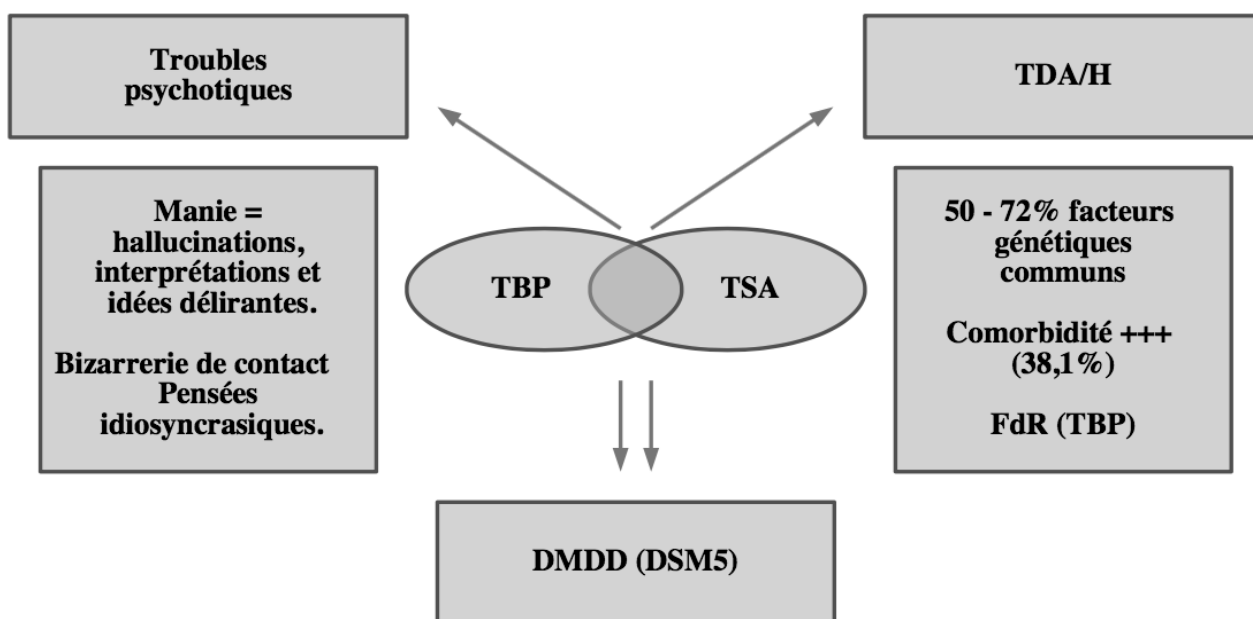


Figure 5. *Diagnostics différentiels du TBP chez les patients avec TSA.*

E – Étiologies et facteurs de risque communs

L'héritabilité du TBP et du TSA est élevée et certains facteurs de risque environnementaux et/ou génétiques semblent être partagés. Les études mettant en avant ce lien montrent également des facteurs de risque communs avec la schizophrénie.

a – Facteurs génétiques communs

Il existe de fortes preuves que les facteurs génétiques apportent une contribution substantielle à l'étiologie de l'autisme, de la schizophrénie et des troubles bipolaires ; les estimations d'héritabilité étant d'au moins 80% pour chacun. Ces maladies ont une héritabilité complexe, avec de multiples facteurs génétiques et environnementaux influençant le risque de maladie. Cependant, en psychiatrie, la génétique complexe est également entravée par la complexité du phénotype. L'autisme, la schizophrénie et le trouble bipolaire sont effectivement des constellations syndromiques de symptômes qui définissent des groupes de patients ayant des résultats et des réponses largement similaires au traitement. En tant que telles, les catégories de diagnostic sont susceptibles d'être hétérogènes et les limites entre elles sont quelque peu arbitraires. Les applications récentes des technologies « whole genome » ont découvert des variantes du nombre de

copies rares et des polymorphismes nucléotidiques simples qui sont associés au risque de développer ces troubles. De plus,, ces études ont montré un chevauchement entre les loci génétiques et même les allèles qui prédisposent aux différents phénotypes. Les résultats ont plusieurs implications. Tout d'abord, ils montrent que les variations du nombre de copies sont susceptibles d'être des facteurs de risque importants pour l'autisme et la schizophrénie, alors que les allèles de polymorphisme de single-nucléotide commun ont un rôle dans tous les troubles. Deuxièmement, ils impliquent qu'il existe des loci et des allèles génétiques spécifiques qui augmentent le risque d'un individu de développer l'un de ces troubles. Enfin, les résultats suggèrent que certains des loci génétiques spécifiques impliqués jusqu'à présent codent des protéines, telles que les « neurexines » et les « neuroligines », qui fonctionnent dans le développement synaptique et la plasticité, et peuvent donc représenter une voie biologique commune pour ces troubles (Carroll and Owen, 2009).

L'étude de Lee et al., 2013 a également recherché la corrélation génétique entre cinq grand troubles psychiatriques (TBP, schizophrénie, TSA, dépression et TDAH) à travers l'analyse des SNPs (single-nucleotide polymorphism) communs entre les troubles dans la base de donnée génomique du Psychiatric Genomics Consortium (PGC). Même si la corrélation la plus forte retrouvée se situe entre le TBP et la schizophrénie, elle demeure présente entre la schizophrénie et le TSA ainsi qu'entre le TBP et le TSA de manière moindre.

L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur dans le cerveau. Les récepteurs GABAergiques ont été étudiés dans plusieurs troubles psychiatriques majeurs, dont la schizophrénie, les troubles de l'humeur et l'autisme. L'expression anormale de l'ARNm et de la protéine pour de multiples récepteurs GABA a également été observée dans de multiples régions du cerveau, entraînant des altérations dans l'équilibre entre la signalisation excitatrice / inhibitrice dans le cerveau avec des conséquences profondes potentielles pour la cognition normale et le maintien de l'humeur et de la perception. L'expression modifiée des sous-unités des récepteurs GABA_A a été documentée avec des souris knock-out « fragile X mental retardation 1 » (FMR1), suggérant que la perte de la protéine FMR1 (FMRP) influe sur l'expression de la sous-unité GABA_A. Les études post-mortem récentes de l'équipe de Fatemi and Folsom, 2015, ont montré une réduction de l'expression de la FMRP dans le cerveau des sujets atteints

de schizophrénie, de trouble bipolaire, de dépression et d'autisme. Le FMRP agit comme un « répresseur translationnel » et, dans les conditions normales, inhibe la signalisation médiée par le récepteur métabotrophique 5 du glutamate (mGluR5). Dans le syndrome X fragile (FXS), l'absence de FMRP est supposée conduire à une signalisation mGluR5 non régulée, entraînant finalement des déficiences comportementales et intellectuelles associées à ce trouble. L'étude de Fatemi et al, a identifié des changements dans l'expression de mGluR5 dans l'autisme, la schizophrénie et les troubles de l'humeur.

Par ailleurs, des anomalies d'expression de plusieurs gènes clairement identifiés semblent communs aux deux troubles :

- ◆ Gène codant pour des canaux calciques de type L (CACNA1C) (Kabir et al., 2016).
- ◆ Gène codant pour des transporteurs au glutamate (EAAT2) (Fiorentino et al., 2015).
- ◆ Gène codant pour les protéines Ankyrin 3 (ANK3) (Bi et al., 2012).

b – Facteurs environnementaux communs

De nombreux facteurs environnementaux interviennent dans la physiopathologie des troubles neuro-psychiatriques dont certains semblent communs au TBP et au TSA au travers de la littérature internationale (Tableau 11).

Infections prénatales et inflammation	<ul style="list-style-type: none"> - Élévation de la C-reactive protein (CRP) maternelle à un stade gestationnel précoce (Brown et al., 2014). - Marqueurs pro-inflammatoires (PIMs) (Mitchell and Goldstein, 2014). - Exposition in-utero à des agents infectieux (Brown, 2012). - Neuro-inflammation (Réus et al., 2015)
Complications obstétricales ou périnatales	<ul style="list-style-type: none"> - Prématurité (Nosarti et al., 2012). - Anomalies du développement fœtal (Cannon et al., 2002).
Age des parents	<ul style="list-style-type: none"> - Age paternel élevé (Laurson et al., 2007 ; McGrath et al., 2014).

<p style="text-align: center;">Stress psycho-sociaux</p>	<p>- Stress résultant des troubles liés au TSA comme facteur de risque du TBP ou de la schizophrénie (Selten et al., 2015).</p>
<p style="text-align: center;">Facteurs épigénétiques</p>	<p>- Méthylation de l'ADN, modifications des histones et dysrégulation des micro-ARNs (Abdolmaleky et al., 2015).</p>

Tableau 11. *Résumé des facteurs environnementaux communs entre TBP et TSA.*

Il y a une croissance rapide de la recherche concernant l'inflammation dans les troubles neuropsychiatriques chez les jeunes sujets. L'étude de Mitchell and Goldstein, 2014, a proposé une revue systématique de la littérature sur l'inflammation et les troubles neuropsychiatriques chez les enfants et les adolescents à partir de rapports préétablis dans la base de données « Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses » (PRISMA). Soixante-sept études ont été incluses, impliquant 3 952 jeunes. La preuve d'un état pro-inflammatoire est la plus forte pour les troubles du spectre autistique. Les PIM sont également élevés chez les enfants et les adolescents souffrant d'épisodes dépressifs majeurs, de trouble bipolaire, de syndrome de stress post-traumatique, de trouble obsessionnel-compulsif, de syndrome de la Tourette, de déficit de l'attention / hyperactivité (TDAH) et de schizophrénie. Toutefois, les données recueillies sont en partie incompatibles entre elles. La preuve de PIM spécifiques impliquées est équivoque à ce stade, bien que les résultats convergent avec la littérature adulte existante dans ces domaines.

Une augmentation de la réponse inflammatoire et du stress oxydatif peut entraîner une inflammation qui, à son tour, peut stimuler la microglie dans le cerveau. L'activation microgliale est provoquée par le phénotype M1, qui est associé à une augmentation de l'interleukine-1b (IL-1b) et du facteur de nécrose tumorale « a » (TNF-a). Au contraire, le phénotype M2 est associé à une libération de cytokines anti-inflammatoires. Ainsi, il est possible que la réponse inflammatoire de l'activation microgliale puisse contribuer à la pathologie du cerveau, ainsi que d'influencer les réponses au traitement. L'étude de Réus et al., 2015, met en évidence le rôle de l'inflammation dans la physiopathologie des troubles psychiatriques, tels que la dépression, le trouble bipolaire, la schizophrénie et l'autisme. Plus précisément, le rôle de l'activation microgliale et des cascades

moléculaires associées est entrevu comme un moyen par lequel ces mécanismes neuro-inflammatoires peuvent avoir lieu.

L'examen du rôle potentiel des altérations épigénétiques dans la pathogenèse des maladies psychotiques et thymiques est devenu une alternative essentielle au cours des dernières années, car les études génétiques à elles seules ne peuvent expliquer la psychopathologie. L'étude de Abdolmaleky et al., 2015, présente l'état actuel des connaissances à partir des études génétiques et génomiques du cerveau post-mortem et des cellules sanguines indiquant que la méthylation « aberrante » de l'ADN, les modifications des histones et la dysrégulation des micro-ARN sont liées à la pathogenèse des maladies mentales (Figure 6). Il existe également de solides preuves soutenant que toutes les classes de psychotropes modulent diverses caractéristiques de l'épigénome. Alors que les études environnementales et génétiques / épigénétiques complètes révèlent les origines et les principaux gènes / voies affectés par les maladies psychotiques et/ou thymiques ; caractériser les effets épigénétiques des psychotropes, peut aider à concevoir de nouvelles prises en charge de comorbidités spécifiques.

Figure 6. *Mécanismes épigénétiques de régulation de l'ADN.*

La figure 6 représente l'interaction entre l'ADN et les protéines d'histone dont découle l'état fonctionnel de la chromatine (Abdolmaleky et al., 2015). Alors que les molécules d'histone et d'ADN sont liées ensemble, toute modification des acides aminés des « queues » d'histones, telles que l'acétylation (Ac) ou la méthylation (Me), modifie la

charge électrique des protéines d'histone et modifie l'affinité de la liaison à l'ADN et modifier l'accessibilité des facteurs de transcription à l'ADN, et donc l'expression du gène correspondant. La méthylation de l'ADN dans les sites de CpG (= segment d'ADN de deux nucléotides dont la séquence de bases nucléiques est CG) peut également altérer l'expression des gènes par le recrutement de protéines de liaison d'ADN méthylées à des CpG méthylés. Il existe plusieurs enzymes qui ajoutent ou éliminent des groupes méthyle ou acétyle en fonction du contexte cellulaire, ce qui rend les modifications épigénétiques tout à fait complexes.

c – Facteurs moléculaires, cellulaires et anatomiques communs

Plusieurs caractéristiques moléculaires et cellulaires semblent communes au trouble bipolaire et au trouble du spectre de l'autisme.

De nouvelles preuves suggèrent, par exemple, que les inter-neurones à « pointe rapide » (Fast-Spiking, FS) sont perturbés dans de multiples troubles neuropsychiatriques, dont l'autisme, la schizophrénie et le trouble bipolaire. Les cellules FS, qui sont la principale source d'inhibition synaptique, sont essentielles pour organiser dans le temps l'activité cérébrale, réguler la maturation du cerveau et moduler les périodes de développement critiques dans de multiples systèmes corticaux. L'expression réduite de la « parvalbumine », marqueur des cellules FS matures, a été rapportée chez les individus atteints de schizophrénie et de trouble bipolaire et dans des modèles de souris de schizophrénie et d'autisme. Bien que ces résultats suggèrent que les cellules FS peuvent être immatures dans les maladies neuropsychiatriques, cette possibilité n'avait pas déjà été formellement évaluée. De récents résultats suggèrent que le programme d'expression des gènes du développement de cellules FS est immature dans l'autisme, la schizophrénie et le trouble bipolaire. D'une manière plus générale, les indices de maturation spécifiques au type de cellule peuvent être utilisés pour mesurer la maturité des programmes de développement, y compris dans les données provenant de cellules mixtes telles que celles trouvées dans le cerveau. (Gandal et al., 2012).

Par ailleurs, la régulation de la voie de signalisation extra-cellulaire des kinases (ERK) semble perturbée dans le TSA et TBP mais de manière opposée (Kalkman, 2012).

Quant à l'alpha-2,8-sialyltransferase 2 (ST8SIA2), qui est une enzyme qui intervient dans les capacités d'adhésion cellulaire et de plasticité neuronale, des anomalies ont été retrouvées dans le TSA, le TBP et la schizophrénie (Shaw et al., 2014). De plus, des anomalies fonctionnelles de la biosynthèse de la mélatonine (molécule intervenant dans la fonction de régulation du sommeil) ont été observées dans le TBP, le TSA et la dépression (Etain et al., 2012). Au niveau anatomique, grâce aux techniques d'imagerie cérébrale, on peut mettre en évidence des caractéristiques communes entre les deux troubles. Par exemple, en IRM fonctionnelle, on peut retrouver une hypoactivation isolée du gyrus fusiforme lors de la visualisation d'expressions faciales animées de joie, de tristesse, de peur, et surtout de colère chez des enfants avec un TSA ou avec un TBP par rapport à des groupes cliniques contrôles (Perlman et al., 2013).

F – Enjeux pharmacologiques

En considérant la comorbidité du TSA avec le TBP, il y a des implications importantes quant au traitement comportemental et pharmacologique, étant donné que les interventions thérapeutiques pour le TBP et le TSA diffèrent. Alors qu'il n'y a pas de traitement pharmacologique standard établi pour le TSA en soi, il y a des pharmacothérapies fondées sur des preuves bien connues pour les adultes en ce qui concerne le TBP. En revanche, un consensus doit encore être obtenu en ce qui concerne les stratégies de traitement pharmacologique pour les enfants avec TBP (Skokauskas and Frodl, 2015a). Des études récentes ont montré que certaines manifestations dans le TSA pourraient être partiellement modifiées par des traitements pharmacologiques appropriés, conduisant à une amélioration de la socialisation, du langage, des compétences d'adaptation et de l'humeur (Doyle and McDougle, 2012). La littérature actuelle sur les options pharmacologiques dans la comorbidité entre TBP et TSA se compose essentiellement de rapports de cas, et tous les traitements disponibles restent insuffisamment étudiés dans des études systématiques ou contrôlées.

a – Régulateurs de l'humeur

De nombreuses séries de cas soutiennent l'efficacité du lithium pour traiter l'instabilité et la cyclicité de l'humeur chez les sujets avec TSA, à la fois chez l'enfant et à

l'âge adulte (DeLong, 1994 ; Komoto et al., 1984 ; Brendel et al., 2002 ; Steingard and Biederman, 1987). Certains auteurs recommandent le lithium en tant que traitement de première intention pour prendre en charge les symptômes maniaques, en particulier chez les personnes avec TSA ayant une histoire familiale de TBP importants (Brendel et al., 2002 ; Bishop, 1989). Le TDAH sévère qui ne répond pas aux psychostimulants, la cyclicité des changements de comportement, l'irritabilité, les éclats de rire exagérés, les sensations vertigineuses subjectives et la présence de certains critères diagnostiques de TBP (Kerbeshian et al., 1987) sont considérés comme des facteurs prédictifs positifs de la réponse au lithium.

Le valproate est l'anticonvulsivant le plus retrouvé dans les observations traitant de la comorbidité entre TSA et TBP. On ne sait pas si les anticonvulsivants ont un impact sur le « noyau » des symptômes autistiques au-delà du contrôle de l'épilepsie, souvent associée. Plusieurs rapports suggèrent son efficacité dans l'atténuation des symptômes d'hyper-excitation, y compris l'irritabilité, l'anxiété et la dysphorie (Tsai, 1999). L'étude de Sovner, 1989 décrivait l'effet favorable du valproate chez les sujets avec TSA ayant un retard mental et un TBP, y compris des cycles rapides. Dans une étude rétrospective sur 14 patients avec TSA, le valproate a montré une efficacité sur l'instabilité affective, l'impulsivité et l'agressivité, indépendamment de la présence de crises et d'anomalies EEG (Hollander et al., 2001). Il existe quelques observations traitant de l'oxcarbazépine en terme d'efficacité en combinaison avec de faibles doses d'antipsychotiques atypiques (APA) chez des adultes ayant un TBP et un TSA (Raja et Azzoni, 2008). Toutefois, les traitements anticonvulsivants peuvent présenter des effets secondaires notables et qu'il convient de surveiller, en particulier chez les enfants et les adolescents. En effet, une surveillance biologique (hémogramme, bilan hépatique, ammoniémie, natrémie) et clinique (état de vigilance, poids, tremblements, signes digestifs) semble nécessaire.

b – Antipsychotiques

Dans le passé, les neuroleptiques de première génération étaient les médicaments les plus prescrits (Campbell et al., 1999 ; Martin et al., 1999). L'efficacité de l'halopéridol dans l'atténuation des stéréotypies motrices, de l'hyperactivité, des débordements émotionnels et des crises de colère a été démontrée depuis la fin des années 70 (Cohen et al., 1980 ; Anderson et al., 1984). Un effet similaire a été attribué au pimozide (Naruse

et al., 1982 ; Ernst et al., 1992). Ces deux médicaments ont souvent été associés à des symptômes extra-pyramidaux et des dyskinésies (5-15%) (Campbell et al., 1997 ; Perry et al., 1989). Cette dernière décennie, les neuroleptiques classiques ont été remplacé par les antipsychotiques de deuxième génération (dits atypiques).

Parmi les APA, la rispéridone et l'aripiprazole ont été largement étudiés et sont les seuls à avoir une indication de la FDA (Food and Drug Administration) pour le traitement de l'irritabilité chez les enfants avec TSA (Politte and McDougale, 2014). La rispéridone, largement utilisée chez les enfants et les adolescents avec TSA, a prouvé son efficacité dans la réduction des comportements répétitifs, agressifs et impulsifs et dans l'amélioration de certains aspects de la sociabilité (Canitano and Scandurra, 2008 ; Jensen et al., 2007 ; McDougale et al., 2005). La gravité de l'irritabilité et les comportements agressifs semblent représenter un facteur prédictif de réponse positive, en particulier dans la mesure où la dimension de l'irritabilité est concernée (Arnold et al., 2010). La rispéridone peut induire des symptômes extra-pyramidaux et des dyskinésies tardives; une prise de poids importante, une sédation et une hyperprolactinémie (McDougale et al., 2005, Aman et al., 2005). La rispéridone est largement utilisée chez l'enfant et l'adulte pour le traitement des symptômes maniaques et des troubles du comportement liés au TBP (Frazier et al., 1999). Dans la série de cas décrite par Raja et Azzoni en 2008, la rispéridone à faibles doses associée à des anticonvulsivants ont montré une bonne efficacité dans le traitement du TBP associé au TSA.

L'aripiprazole a été efficace dans la réduction de l'irritabilité, l'agressivité, l'automutilation et les crises de colère dans 88% des cas dans une étude sur les enfants et adolescents avec TSA (Stigler et al., 2009). Le médicament a été bien toléré à court terme et les effets les plus fréquents étaient les suivants: prise de poids, hyperprolactinémie, sédation dose-dépendante et sialorrhée. La prévalence à long terme des symptômes extra-pyramidaux et des dyskinésies tardives n'est pas négligeable et nécessite une surveillance attentive. Récemment, en France, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM dans sa version actualisée du 5 avril 2016) a souhaité rappeler les indications en France de l'aripiprazole administré par voie orale. En effet, une utilisation hors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM) a été identifiée, notamment dans l'autisme, indication pour laquelle la sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies. Par ailleurs, l'ANSM précisait que les risques de

comportements suicidaires sont des effets connus et mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et qui nécessitent une surveillance rapprochée des patients.

L'olanzapine ne montre que peu d'effet sur les symptômes spécifiques du TSA; son utilisation est également associée à des effets secondaires tels que la sédation et la prise de poids (Kemner et al., 2002). Le rôle de la quétiapine dans le TSA est également incertaine; le médicament a montré une certaine efficacité dans le contrôle des comportements agressifs et des troubles du sommeil, mais ne semble pas influencer les symptômes autistiques (Golubchik et al., 2011 ; Corson et al., 2004). Pour ces raisons, l'olanzapine et la quétiapine ne devraient pas être considérés comme des médicaments de première ligne dans le traitement des TSA. Des études spécifiques sur ces traitements chez les patients avec TSA et TBP associés font défaut.

Des études moléculaires et biologiques chez les sujets atteints de TSA ont observé certaines altérations impliquant le système sérotoninergique telles qu'une « hypersérotoninémie » (Carneiro et al., 2008, 2009; Janušonis et al., 2006; Veenstra-VanderWeele et al., 2012), un tissu cérébral avec une concentration élevée en 5-HT, en particulier dans le cortex (Azmitia et al., 2011), une altération de la synthèse 5-HT du cerveau (Chugani, 2002; Chugani et al., 1999), une réduction de la capacité de liaison au récepteur 5-HT_{2A} (Murphy et al., 2006) (rapport négatif à la concentration 5-HT plaquettaire), ou encore une réduction de la capacité de liaison 5-HTT, en particulier dans le cortex cingulaire antérieur et postérieur (Nakamura et al., 2010).

L'étude de Joshi et al., 2012 s'est proposée de faire une synthèse et d'évaluer l'effet anti-maniaque à court terme (8 semaines) de différents APA (rispéridone, olanzapine, quétiapine, ziprasidone, aripiprazole) chez des enfants entre 4 et 17 ans avec une comorbidité de TSA et TBP et en proposant une analyse secondaire de plusieurs essais cliniques réalisés entre 1999 et 2005. Chaque sujet satisfaisait aux critères du TBP type 1 ou non spécifié et présentait des symptômes maniaques, hypomaniaques ou mixtes (avec ou sans caractéristiques psychotiques) selon le DSM-IV basé sur l'évaluation clinique et confirmé par un entretien diagnostique structuré (K-SADS). Le diagnostic de TBP type 2 était inclus dans la catégorie des TBP non spécifiés. Ont été exclu, les sujets présentant un trouble somatique grave et instable, un QI de moins de 70, une grossesse ou un

allaitement ou encore les sujets ayant eu une exposition préalable aux APA évalués. Les sujets ayant un trouble lié à l'usage de substance (sauf la nicotine ou la caféine) au cours des 6 derniers mois, des antécédents de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques ou qui ont été jugés à risque suicidaire ont également été exclus. D'autres comorbidités psychiatriques n'ont pas été considérées comme excluantes. Aucun patient n'est entré dans l'étude si il était suffisamment stabilisé par un traitement anti-maniaque. Les stabilisants de l'humeur, les anticonvulsivants et les autres traitements neuroleptiques n'ont pas été autorisés au cours de cette étude. Enfin, les antidépresseurs étaient exclus.

Dans chaque essai, la dose finale de médicament étudiée a été déterminée en fonction de la réponse et de la tolérance. Dans chaque essai de 8 semaines, les sujets ont été vus à intervalle hebdomadaire et ont reçu une prescription comme décrite ci-dessous.

Les posologies médicamenteuses pouvaient être abaissées lors d'une visite, selon la décision du clinicien :

- ◆ La rispéridone a été initiée à une dose de 0,25 mg / jour pour les enfants de moins de 12 ans et 0,5 mg / jour pour les jeunes plus âgés avec une augmentation hebdomadaire possible jusqu'à 2,0 mg / jour pour les moins de 12 ans et 4,0 mg / jour pour les jeunes plus âgés.
- ◆ L'olanzapine a été initiée à une dose ouverte de 1,25 mg / jour pour être augmentée chaque semaine jusqu'à un maximum possible de 10 mg / jour pour les enfants de moins de 6 ans et a été initiée à 2,5 mg par jour, avec des augmentations hebdomadaires de 2,5 - 5 mg jusqu'à une dose maximale possible de 20 mg pour les adolescents plus âgés.
- ◆ L'olanzapine avec du topiramate ont été utilisés chez certains sujets prenant trop de poids. Le topiramate a été initié à une dose de 25 mg par jour, avec des augmentations hebdomadaires de 25 mg par jour jusqu'à la dose maximale de 100 mg par jour.
- ◆ L'aripiprazole a été initié à 5 mg / jour à une dose maximale possible de 15 mg / jour (doses supplémentaires de 5 mg toutes les 2 semaines) pour les enfants de moins de 12 ans et a été initié à 10 mg / jour à une dose maximale de 20 mg / jour (doses supplémentaires de 5 mg toutes les 2 semaines) pour les adolescents plus âgés.

- ◆ La ziprasidone a été initiée à 1 mg / kg puis augmentée à 1,5 mg / kg la deuxième semaine et jusqu'à 2 mg / kg la troisième semaine. La dose quotidienne totale ne pouvait pas dépasser 160 mg deux fois par jour.

La gravité des symptômes maniaques a été évaluée avec la Y-MRS toutes les semaines à partir d'une évaluation de base. Pour être inclus dans l'étude, les sujets devaient avoir un score de 15 ou plus sur le Y-MRS. La gravité et l'amélioration clinique ont été évalué grâce à l'Échelle d'impression clinique globale (CGI) à chaque visite hebdomadaire. Ainsi, 23 des 151 patients bipolaires (15%) présentaient un TSA. 69% des patients bipolaires et 65% des patients bipolaires et autistes ont présenté une amélioration d'au moins 30% à la Y-MRS (Young Mania Rating Scale). 47% des patients bipolaires et 44% des patients bipolaires et autistes ont eu une amélioration d'au moins 50% à la même mesure (Figure 7, Joshi et al., 2012b).

Figure 7. *Réponse anti-manique à une mono-thérapie par APA chez les jeunes sujets atteints de trouble bipolaire dans le contexte de la comorbidité avec un TSA.*

c – Antidépresseurs

Les antidépresseurs tricycliques (TCA) et les inhibiteurs de recapture de la sérotonine (ISRS) ont été largement décrits pour le traitement de l'anxiété comorbide et des symptômes dépressifs et obsessionnels chez les patients avec TSA, à la fois dans l'enfance, l'adolescence et l'âge adulte. Cependant, il n'y a aucune preuve d'efficacité des

antidépresseurs dans le TSA (Hurwitz et al., 2012 ; Williams et al., 2013). Les études portant sur leur utilisation dans les cas de comorbidité avec un TSA font défaut.

Quelques éléments de preuve de l'efficacité des ISRS ont été démontrés pour la fluoxétine, le citalopram, la sertraline et la paroxétine (Couturier and Nicolson, 2002 ; Hollander et al., 2012 ; Khouzam et al., 2004 ; Tantam et Girgis, 2009). Cependant, les résultats sont contradictoires chez les jeunes et non concluants à l'âge adulte (Henry et al., 2009 ; Williams et al., 2013). Dans le cas d'inefficacité d'un ISRS, une deuxième tentative avec un autre ISRS a été décrite comme « souvent infructueuse » (Henry et al., 2009). En ce qui concerne les enfants et les adolescents, l'utilisation de ces médicaments devrait être soigneusement contrôlée, car les ISRS peuvent provoquer une agitation accrue, une agressivité, des automutilations, des insomnies et, dans certains cas, des idées suicidaires (Henry et al., 2006). Chez les sujets avec une comorbidité de TSA et de TBP, ces effets secondaires peuvent être plus prononcés et il existe plusieurs observations montrant que les antidépresseurs, en particulier les ISRS, peuvent provoquer des virages hypomaniaques ou maniaques (Damore et al., 1998, Ng et al., 2003, Raja et Azzoni, 2008 et Todd, 1991). L'utilisation possible d'un antidépresseur en association avec un thymorégulateur réduit mais ne supprime pas la possibilité de virage de d'humeur (Pacchiarotti et al., 2013).

d – Psychostimulants

Aucune étude contrôlée n'a exploré l'utilisation de psychostimulants (le méthylphénidate en particulier) chez les adultes avec TBP et TSA. Toutefois, compte tenu du taux élevé de la comorbidité entre TSA et TDAH (Grzadzinski et al., 2011), il semble opportun de mentionner les données de la littérature concernant l'utilisation de psychostimulants dans le TSA. Récemment, Cortese et al., 2012 ont montré que les psychostimulants pourraient être efficaces dans les TSA dans le traitement des symptômes de type TDAH-like comme dans les TBP. La fréquence des événements indésirables retrouvés a été plus élevée que celle généralement observée chez les enfants atteints de TDAH sans TSA. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont: diminution de l'appétit, difficultés d'endormissement, douleurs abdominales, irritabilité et labilité émotionnelle (Posey et al., 2007).

e – Synthèse sur les pistes pharmacologiques

La littérature fournit des pistes utiles pour la pratique clinique mais non suffisamment validées et répliquées pour être généralisées (Figure 8). Les thymorégulateurs sont préférables, soit en mono-thérapie, soit en association avec d'autres traitements en première intention. Les antipsychotiques devraient être utilisés à dose efficace la plus basse et sur une période strictement définie et limitée pour minimiser les effets indésirables à court et à long terme, en particulier en ce qui concerne les effets neuro-comportementaux. Les APA avec une propriété antagoniste 5-HT_{2A} devraient être préférés. Les antidépresseurs, en particulier les ISRS, doivent être utilisés avec prudence et surveillance minutieuse, dans le but d'une détection précoce des phénomènes de virage. Il est probable que la comorbidité du TSA chez les patients dépressifs, peut contribuer à la résistance aux antidépresseurs par la persistance des symptômes résiduels et l'induction fréquente d'une instabilité de l'humeur. Les psychostimulants pour le traitement des symptômes liés au TDAH devraient être utilisés avec précaution chez les patients atteints de TSA, en tenant compte de la fréquence plus élevée d'événements indésirables que chez les patients atteints de TDAH sans TSA.

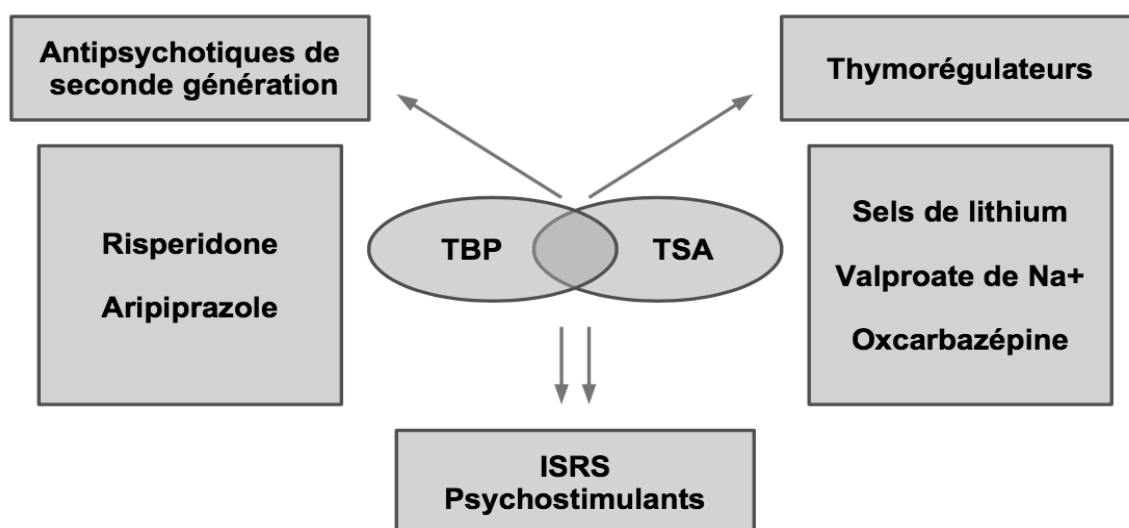


Figure 8. Pistes pharmacologiques pour la comorbidité TBP / TSA.

Résumé

La comorbidité bipolaire chez les personnes avec un trouble du spectre de l'autisme est une question complexe sur le plan diagnostique, étiologique et thérapeutique. En effet, au vu de la littérature, il existe une plus forte prévalence de trouble bipolaire chez les personnes avec un trouble du spectre de l'autisme par rapport à la population générale. La clinique du trouble présente des particularités dans ce contexte avec notamment des caractéristiques thymiques mixtes, un âge d'apparition du trouble plus précoce et une rupture avec le comportement autistique antérieur. Plusieurs facteurs étiologiques génétiques, épigénétiques, environnementaux et moléculaires semblent communs aux deux troubles au regard de la littérature. L'évaluation diagnostique pourrait bénéficier de l'utilisation plus large d'outils de type questionnaire de nature dimensionnelle pour aider à la caractérisation du tableau clinique souvent polymorphe. De même, la prise en charge thérapeutique et en particulier médicamenteuse demeure une question complexe (absence de consensus) avec toutefois des pistes de traitement autour des thymorégulateurs comme le lithium, le valproate et le rispéridal.

IV – Etude de cas

A - Présentation de la situation.

T. est un jeune homme de 24 ans avec une histoire psychiatrique majeure. Le patient a été hospitalisé dans une unité à temps complet, dans le cadre d'une Admission en Soins Psychiatriques à la Demande d'un Tiers d'Urgence (ASPDTu), pour une décompensation thymique d'un trouble bipolaire (TBP) dans un contexte de comorbidité avec un trouble du spectre de l'autisme sous-jacent (syndrome d'Asperger). Il présentait alors une symptomatologie maniaque avec des caractéristiques psychotiques sans idéation suicidaire associée.

B - Histoire de la maladie

T. a été diagnostiqué autiste, en particulier comme ayant un syndrome d'Asperger

vers l'âge de 3 ans suite à une symptomatologie chronique fortement évocatrice d'un trouble du spectre de l'autisme. T. a bénéficié d'une prise en charge initiale en hospitalisation de jour (un jour par semaine) et en psychothérapie individuelle hebdomadaire. Au niveau de la symptomatologie autistique, on pouvait noter un état de base comprenant des stéréotypies motrices, des intérêts restreints et spécifiques autour des jeux vidéos et de la politique, et un retrait social important en dehors de l'école. Un bilan pédopsychiatrique, orthophonique et psychologique ont permis de poser le diagnostic positif et de lancer une prise en charge la plus adaptée possible. Au niveau de la symptomatologie thymique, des éléments sont rapportés chez T. depuis l'âge de 7 – 8 ans avec une instabilité psychomotrice au premier plan. T. est décrit comme ayant une thymie hypomane « de base » (tempérament hyperthymique) avec une désinhibition sociale, une alternance d'auto-stimulations et de repos sensoriel et une sensibilité à la routine. Au niveau cognitif, T. était décrit comme ayant des biais d'interprétation chroniques, une absence de théorie de l'esprit fonctionnelle, des difficultés dans les comportements sociaux et une rigidité dans le fonctionnement.

Durant son parcours, T. a bénéficié de l'aide d'une Allocation Enfants Handicapés (AEEH) puis d'une Allocation Adultes Handicapés (AAH) et de Prestations Compensatoires du Handicap (PCH).

Plusieurs mois avant son admission, T. avait augmenté sa consommation de cannabis, devenus quotidiennes. En parallèle, l'entourage avait noté une mauvaise observance du traitement, un délaissement du suivi psychiatrique, des troubles du comportement et une agitation psychomotrice. Il avait également pu être véhément envers son entourage et son auxiliaire de vie scolaire (AVS). Le jour de son hospitalisation, T. s'est présenté sur le lieu de travail de sa mère agité et proférant des menaces. Après évaluation au service des urgences psychiatriques, le patient a été transféré dans une unité d'hospitalisation universitaire fermée en soins psychiatriques à la demande d'un tiers d'urgence.

C - Antécédents psychiatriques avant l'hospitalisation

T. n'a jamais été hospitalisé en psychiatrie avant cet épisode en dehors d'un passage par le service des urgences psychiatriques sans hospitalisation secondaire (épisode de recrudescence anxieuse dans un contexte de rupture du traitement en lien avec de nombreux stress psychosociaux). Il a une histoire de trouble du spectre de l'autisme de type syndrome d'Asperger diagnostiqué à l'âge de 3 ans, associé à un trouble lié à l'usage de cannabis (20 joints par jour en moyenne avant son admission) et une symptomatologie anxieuse mixte non caractérisée. Un double suivi psychiatrique (Centre Ressources Autisme CRA et libéral) était en place, avec une prise en charge parallèle par un Service d'Accompagnement Médico-Social pour Adultes Handicapés (SAMSAH) spécialisé pour les personnes avec autisme de haut niveau.

D - Histoire du développement

T. est né à terme par accouchement par césarienne. La croissance staturo-pondérale était normale. La grossesse s'est déroulée sans complications particulières. T. a présenté des difficultés psychomotrices précoces ayant justifié une intervention également précoce avant l'âge de 3 ans. T. avait des difficultés pour interagir avec ses pairs dès le plus jeune âge et était décrit comme « socialement maladroit » et « solitaire ». T. présentait des stéréotypies motrices et langagières. Il a également présenté des intérêts sensoriels particuliers.

E - Histoire scolaire et éducative

T. a bénéficié d'un aménagement scolaire dès le plus jeune âge en Unité Localisée pour l'Inclusion Scolaire (ULIS) au vu des difficultés comportementales, du retard des acquisitions (en particulier au niveau du langage écrit) et du trouble des interactions sociales. Il bénéficiait également de l'aide d'une auxiliaire de vie scolaire (AVS) qui lui a été fortement bénéfique. Par la suite, T. a présenté de bons résultats scolaires tout au long de son parcours avec des difficultés essentiellement présentes au niveau de l'apprentissage du Français et des Langues étrangères. Au lycée, il a suivi un cursus Scientifique avec l'obtention in fine d'un BAC S avec mention. A la majorité, T. a accédé à des études supérieures en première année de Licence scientifique avec mise en place d'aménagements pour les examens et les modules d'étude. Avant son hospitalisation, T.

présentait des difficultés pour valider la première année de licence malgré la poursuite de l'appui de l'AVS.

F - Éléments biographiques

T. vivait en appartement autonome après avoir longtemps vécu chez sa mère avec ses deux sœurs et son frère. Il était alors célibataire avant son admission. Il a bénéficié d'un suivi ergothérapeutique afin de faciliter les aménagements du quotidien.

G - Antécédents psychiatriques familiaux

Le père de T. est décédé par suicide (pendaison) en 2013 dans un contexte de trouble bipolaire non stabilisé malgré un traitement thymorégulateur. Aucun autre antécédent psychiatrique familial significatif n'a été relevé.

H - Antécédents médicaux

T. ne présentait pas d'antécédents médico-chirurgicaux particuliers en dehors d'une adénoïdectomie dans l'enfance. Aucune allergie n'était connue.

I - Historique des traitements médicamenteux

T. a initialement bénéficié d'un traitement par anti-psychotique atypique par Risperidone à dose croissante (données posologiques non connues) devant un trouble du comportement et des difficultés de régulation émotionnelle. Progressivement, un échappement thérapeutique a conduit à effectuer un switch médicamenteux par Aripiprazole (vers 16 ans) jusqu'à 10 mg par jour avant son admission (doses croissantes par pallier de 2,5 mg). L'observance au traitement a toujours été fluctuante et source de décompensation sub-syndromique tout au long de son parcours de soins.

A noter un antécédent de prise de traitement antidépresseur par ISRS vers l'âge de 12 ans devant un tableau de fléchissement thymique associé à des comportements et des symptômes obsessionnels. Le traitement a par la suite été interrompu.

J - Évaluation clinique à l'admission

A l'admission, le patient présentait une instabilité psychomotrice au premier plan. On notait une élation de l'humeur et une grande irritabilité. Il présentait une logorrhée, sous-tendue par une tachypsychie. Il décrivait des idées délirantes de persécution à l'encontre de sa mère, de mécanisme interprétatif avec adhésion totale, sans critique possible. Il évoquait une hyperphagie, une augmentation récente de ses dépenses et une réduction du temps de sommeil sans asthénie associée. Il n'avait aucune conscience de ses troubles.

K – Évolution au cours de l'hospitalisation

Dans un premier temps, T. était très instable sur le plan psychomoteur et inaccessible au discours soignant. Il présentait des épisodes d'auto et hétéro-agressivité ; des temps d'isolement thérapeutique étaient alors nécessaires. On retrouvait dans le service, un épisode maniaque caractérisé avec élation de l'humeur, logorrhée, tachypsychie, fuite des idées, instabilité motrice et réduction du temps de sommeil. Dans ce contexte, l'Aripiprazole a été arrêté et un traitement par Loxapine et Clonazépam a été instauré. En effet, devant un allongement de l'espace QTc à l'électrocardiogramme, la Loxapine a été préférée à l'Amisulpride (traitement standard de l'accès maniaque, favorisant l'allongement de l'espace QT avec le risque connu de torsades de pointe et de fibrillation ventriculaire). Un traitement thymorégulateur par du Divalproate de sodium a également été introduit.

Dans un second temps, le patient critiquait les idées délirantes et avait obtenu une meilleure conscience de son trouble. Il avait récupéré un sommeil de bonne qualité. Cependant, l'humeur demeurait exaltée, et la logorrhée persistante. Un traitement par Olanzapine a été associé au Divalproate. Progressivement, les symptômes maniaques se sont amendés et les idées interprétatives ont disparues. Les visites puis les permissions

ont confirmé l'amélioration clinique. Une synthèse avec les différents intervenants afin de faire le point sur la prise en charge ambulatoire a été organisée. Un suivi avec le CMP adulte a été initié et la prise de contact avec l'infirmier de secteur a également débuté durant l'hospitalisation.

Durant le séjour hospitalier, des examens complémentaires ont été réalisés dont un bilan sanguin standard à l'admission qui ne montrait pas de particularités. Le QTc à l'ECG était de 450 millisecondes. La Valproatémie était égale à 88 ug/mL avec un dosage de Valproate de 250 mg à hauteur de trois par jour. Un scanner cérébral injecté a aussi été réalisé durant le séjour hospitalier et montrait une absence d'anomalies significatives individualisées. L'EEG n'a pas été effectué durant l'hospitalisation, le patient étant sous Clonazépam.

La mère de T. resta curatrice du patient à sa demande mais la question d'un relai avait été posée. Pour le logement, T. avait rendu son appartement hôtel et avait organisé un premier relai chez sa mère avant de retrouver un nouveau logement sur son secteur. Le SAMSAH devait alors reprendre contact avec T. à la rentrée de septembre. Un suivi addictologique n'a pas été instauré dans un premier temps car il semblait avoir une bonne conscience de son trouble lié à l'usage, aucun craving et de nombreux intervenants étaient déjà en place. La sortie définitive de l'unité a ainsi été programmée en juillet au domicile de la mère après près de deux mois et demi d'hospitalisation.

Le traitement de sortie comprenait de l'Olanzapine à 10 mg le matin et 20 mg le soir, du Divalproate de sodium à 250 mg le matin et 500 mg le soir, du Loxapine 20mg au coucher et de la Tropatépine 10mg le soir (prévention d'un syndrome extra-pyramidal iatrogénique chez un patient présentant déjà au préalable des stéréotypies motrices).

Le projet de sortie était alors un retour au domicile de la mère, une mise en place de passage à domicile d'un infirmier libéral pour délivrance des traitements à raison de deux fois par jour dans un premier temps. Il était également prévu la mise en place d'un suivi au CMP de secteur par un autre infirmier et le psychiatre responsable.

L - Evolution après la sortie

T. avait repris un suivi psychiatrique dans un Centre Médico-Psychologique (CMP de secteur) avec un accompagnement en parallèle par le SAMSAH et une mise place d'une psychothérapie de type cognitivo-comportementale avec un psychologue en libéral. Une reprise des études pour la rentrée suivante a été organisée (triplement de la première année de licence MISIPC). T. avait alors regagné le domicile de sa mère et avait bénéficié du passage d'un infirmier diplômé d'état (IDE) deux fois par jour pour assurer la prise des traitements médicamenteux et favoriser l'observance. Au niveau clinique, il persistait une certaine irritabilité et une tension interne malgré le traitement mais la thymie et les manifestations anxieuses étaient stables. Il demeurait également quelques éléments de persécution à l'encontre de sa mère. Le sevrage complet en cannabis a été maintenu sans notion de « craving » associé. Un projet de participation à un « groupe d'habiletés sociales » avait été discuté.

Hélas, quelques mois après cette phase de stabilité clinique, T. avait consulté au Service d'Accueil des Urgences Psychiatriques Adultes en demande d'aide pour un sevrage au cannabis après avoir repris une consommation importante. A l'évaluation, il était retrouvé une certaine variation de l'humeur sans réelle décompensation thymique ou psychotique. T. demeurait anxieux avec une anticipation de l'avenir verbalisée. Un retour au domicile avec une reprise du suivi ambulatoire avait alors été préconisé. Six mois plus tard, T. est repassé par les urgences suite à une crise clastique au domicile dans un contexte de conflit familial avec une intolérance à la frustration, un syndrome délirant de mécanisme interprétatif centré sur sa mère avec une critique seulement partielle. Il était associé une persistance des stéréotypes motrices et langagières. Un retour au domicile est décidé avec l'instauration d'un traitement symptomatique par Cyamémazine afin de contrôler des troubles du sommeil surajoutés et abaisser la tension interne. Par la suite, la mesure de protection s'est vue confié à une association et le projet de formation s'est orienté vers un BTS comptabilité au vu de l'échec de la troisième année de licence.

M - Résumé de la situation

En résumé (Figure 9), T. était un jeune homme de 24 ans souffrant d'antécédent de trouble du spectre de l'autisme sans déficience intellectuelle (syndrome d'Asperger) et ayant été hospitalisé pour une première décompensation thymique maniaque significative avec des caractéristiques psychotiques associées. L'anamnèse retrouvait des éléments de dysrégulation émotionnelle récurrente mais fluctuante associés à une irritabilité et une tension interne de base dans un contexte de consommation chronique de cannabis. De plus, T. a souffert de difficultés des interactions sociales intrinsèques au trouble du spectre de l'autisme avec des éléments de trouble attentionnel ayant eu un retentissement sur ses apprentissages dans un contexte familial sous-jacent compliqué et anxiogène. Tout cela a contribué à une forme de rigidité cognitive, à des capacités d'adaptation limitées et à des difficultés de longue date avec les transitions et sa gestion de l'autorité. L'anxiété et la dysrégulation émotionnelle de T. semblaient avoir été bien contrôlées pendant plusieurs années grâce à un suivi médico-psychologique multidisciplinaire et à un traitement médicamenteux par Risperidone puis Aripiprazole, mais s'est aggravée dans un contexte de consommation de THC non contrôlée et de multiples facteurs de stress psychosociaux. Les facteurs précipitants dans le cadre de cette hospitalisation comprenaient la fin du lycée avec le passage à la faculté, une nécessité d'autonomisation renforcée, le stress psycho-social de la transition vers l'âge adulte, une mauvaise observance aux traitements et l'approche de la date d'anniversaire de décès de son père par mort violente dans un contexte de trouble bipolaire sous-jacent. Cela dit, T. a bénéficié de nombreux éléments protecteurs, comme un soutien maternel fort, un réseau amical possible, de bonnes performances scolaires et de bons rapports avec ses thérapeutes extérieurs.

N - Diagnostics selon le DSM-5 et la CIM-10

DSM-5 :

- ◆ Troubles du spectre de l'autisme, sans déficience intellectuelle.
- ◆ Trouble bipolaire de type I, épisode maniaque.
- ◆ Trouble lié à l'usage de substances (cannabis et tabac).

CIM-10 :

- ◆ Syndrome d'Asperger.
- ◆ Trouble affectif bipolaire, épisode actuel maniaque avec caractéristiques psychotiques.
- ◆ Dépendance au cannabis et au tabac.

O - Discussion

Le dilemme diagnostique présenté par T. s'est centré sur le traitement optimal pour un jeune homme présentant des caractéristiques de trouble bipolaire dans un contexte de comorbidité de trouble du spectre de l'autisme de haut niveau. Au niveau symptomatique, T. a démontré une perturbation significative du sommeil et, notamment, une diminution du besoin en sommeil, ainsi que des pensées et des obsessions désorganisées. La forte prédisposition génétique au trouble bipolaire était un facteur important au vu de l'héritabilité du trouble et de l'antécédent de trouble bipolaire au premier degré. La difficulté pour identifier un diagnostic de trouble de l'humeur a été encore compliquée par son diagnostic de trouble du spectre de l'autisme sous-jacent et son jeune âge.

Environ 70% des enfants atteints de TSA ont un trouble psychiatrique comorbide (Simonoff et al., 2008) et représentent souvent un défi diagnostique car les déficiences du langage et du traitement émotionnel qui se retrouvent fréquemment chez les personnes atteintes d'autisme peuvent compliquer l'évaluation traditionnelle (Witwer and Lecavalier, 2010). Les présentations de maladies comorbides telles que l'anxiété et les troubles de l'humeur sont souvent atypiques et difficiles à distinguer de la symptomatologie autistique sous-jacente (White and Roberson-Nay, 2009). Il n'est pas évident d'évaluer dans quelle mesure les éléments de déficit attentionnel (identifié sur le bilan psychologique) et de dysrégulation émotionnelle ont pu influencer la symptomatologie, la réponse au traitement et l'évolution du patient.

Des estimations dans la population des adolescents identifient une prévalence de 2,5% pour le trouble bipolaire I ou II (Merikangas et al., 2011) et 1,5% pour les TSA. Le trouble bipolaire est également un diagnostic comorbide fréquent avec le TSA à hauteur de 2% (Leyfer et al. 2006). Des études montrent qu'il existe des taux plus élevés de

comorbidité bipolaire chez des patients atteints de TSA à fonctionnement plus élevé, tels que T. (Munesue et al., 2008). Il existe également des preuves que le trouble bipolaire se présente plus tôt chez les enfants atteints de TSA que chez ceux qui n'ont pas le diagnostic (Joshi et al., 2013). L'établissement d'une clarté diagnostique est essentiel, car le traitement de première intention pour les adolescents atteints de manie bipolaire comprend un antipsychotique atypique et/ou un stabilisateur de l'humeur; médicaments avec des profils d'effets secondaires potentiellement importants (McClellan et al., 2007). D'autre part, si un diagnostic primaire de TDAH est identifié, une psychothérapie, une remédiation cognitive et/ou des aménagements scolaires ou professionnels constituent la première ligne de prise en charge pour un trouble léger à modéré, tandis que les psychostimulants demeurent la première ligne de traitement pour le TDAH modéré à sévère, voir un traitement antidépresseur de type Atomoxétine (ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation en France). La décision de traiter un enfant présentant des symptômes suggérant une manie avec un psychostimulant ou un antidépresseur est délicate, car ces classes de médicaments ont montré qu'ils pouvaient déclencher et exacerber des épisodes maniaques, mixtes et/ou à cycles rapides (Kowatch et al., 2005). Au vu de l'échec des traitements par Risperidone et Aripiprazole (à priori préférés en première intention au vu de la revue de la littérature), un traitement par Olanzapine (classe d'APA différente) et Divalproate (anticonvulsivant thymorégulateur) ont été initiés malgré l'absence de preuve évidente de l'efficacité de cette association chez les adolescents avec un TSA. De plus, la question de l'instauration d'un traitement thymorégulateur par sels de lithium en première intention pouvait se poser au vu de la littérature sur le sujet (possibilité de précautions autour du traitement prescrit au père de T. pour éviter une éventuelle mise en parallèle des deux troubles respectifs du père et du fils). Cependant, lorsqu'une aggravation de la clinique thymique est apparue et a été associée à une pensée désorganisée préexistante, il fallait considérer si T. avait en fait un trouble bipolaire, en particulier dans le contexte de sa forte prédisposition génétique. La diminution du besoin en sommeil est un symptôme connu et bien décrit du trouble bipolaire (Geller et al., 2002), mais il n'est pas spécifique, car l'insomnie a été notée comme un symptôme important dans une variété d'autres troubles psychiatriques et de développement neurologique, y compris la dépression unipolaire, l'anxiété, le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), le TSA et l'épilepsie (Nunes and Bruni, 2015).

Sur une période de 2 ans, 50% des enfants et des adolescents (âgés de 5 à 16 ans) d'une étude ont consulté dans un centre de sommeil pour une insomnie persistante ayant un diagnostic psychiatrique (Ivanenko et al., 2004). Par conséquent, il est important que le clinicien garde l'esprit ouvert sur d'éventuels diagnostics différentiels en explorant l'étiologie psychiatrique des troubles du sommeil chez les enfants. Cependant, tout comme les troubles du sommeil peuvent être observés dans une grande variété de troubles psychiatriques liés à l'enfance, les pensées obsessionnelles et psychotiques n'impliquent pas nécessairement un TOC ou un TBP comme diagnostic. Les enfants atteints d'autisme démontrent fréquemment des comportements répétitifs et peuvent présenter des obsessions et des compulsions (Baron-Cohen 1989). Il est également important de considérer la possibilité d'un TOC comorbide avec un trouble bipolaire, ce qui peut entraîner une altération significative du fonctionnement de l'adolescent (Masi et al., 2004). Enfin, il est remarquable que des pensées intrusives puissent entraîner des troubles significatifs du sommeil. Bien que les pensées intrusives et le sommeil désordonné se prêtent à certains diagnostics, il s'agit de rester prudent dans l'établissement d'un diagnostic psychiatrique au regard de l'image globale du fonctionnement mental d'un adolescent.

Dans le cas de T., le diagnostic final était un trouble bipolaire comorbide, et la décision a été prise d'instaurer une nouvelle bi-thérapie empirique visant la désorganisation de la pensée, l'instabilité psychomotrice et l'exaltation de l'humeur. T. avait déjà répondu insuffisamment à l'Aripiprazole pour l'aspect thymique sous-jacent, mais avait démontré une amélioration significative des symptômes comportementaux. La décision d'initialiser un traitement par Divalproate seul a eu peu d'impact sur les distorsions de pensée de T. ou sur sa tension interne, ayant justifié ainsi la mise en place concomitante d'Olanzapine avec une plus grande efficacité. Bien que ces symptômes puissent être considérés comme des manifestations précoces du trouble bipolaire, malgré sa prédisposition génétique, il a été formulé que ces symptômes pourraient tous être parcimonieusement expliqués par un TOC et/ou un TDAH non contrôlé. L'insomnie et les ruminations de T. n'étaient pas accompagnées d'une impression de grandeur ou d'activités sans buts, fournissant ainsi moins d'argument pour un diagnostic d'épisode maniaque ou mixte aigu isolé. Des futures recherches pour faciliter la compréhension des manifestations compliquées du TSA et la différenciation des comorbidités sont aujourd'hui clairement justifiées.

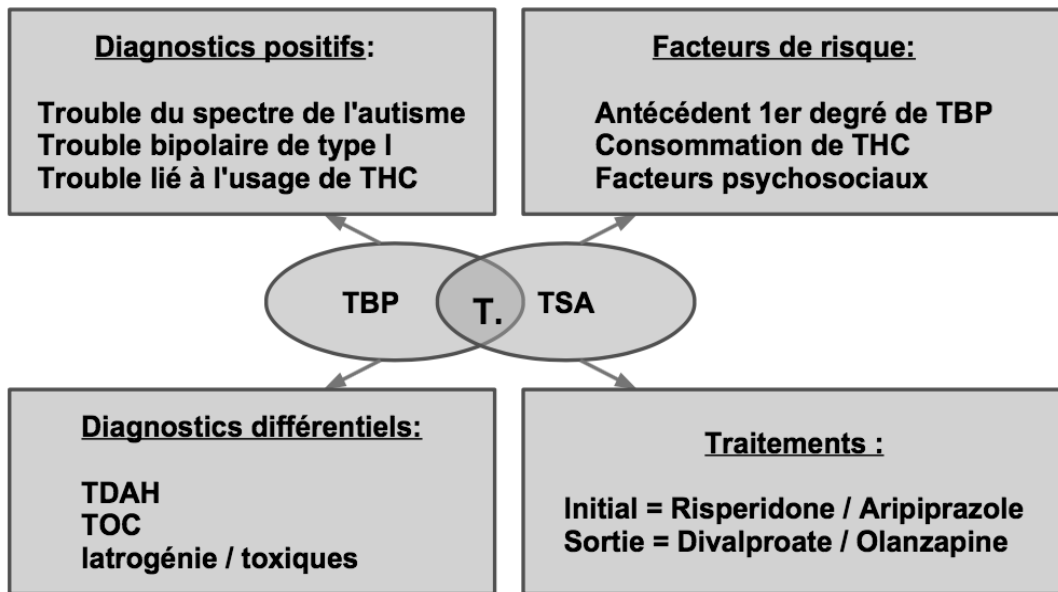


Figure 9. Résumé de la situation clinique de T.

CONCLUSION

En conclusion et à l'issue de ce travail de thèse, nous pouvons soulever plusieurs interrogations. En effet, le trouble du spectre de l'autisme représente un trouble neuro-développemental complexe associé à des comorbidités éventuelles tout aussi difficiles à appréhender avec certitude et exhaustivité. Du point de vue psychopathologique, l'association d'un trouble affectif bipolaire avec un trouble du spectre de l'autisme chez une même personne, en particulier chez les enfants et les adolescents, soulève plusieurs enjeux en terme de diagnostic étiologique, de diagnostic positif, de diagnostic différentiel et de pharmacologie. Il existe plusieurs liens entre le TBP et le TSA au travers dans la littérature dont le premier émet l'hypothèse d'une vulnérabilité pour le TSA en cas d'antécédent au premier degré de TBP (parents biologiques); le deuxième évoque une prévalence plus importante de trouble de l'humeur (en particulier de trouble bipolaire) chez les personnes avec un TSA par rapport à la population générale. A partir de ce premier constat, la question de l'identification du TBP chez les personnes avec un TSA au travers de la littérature nous suggère que l'utilisation plus large d'outils standardisés d'évaluation et d'aide au diagnostic serait une alternative souhaitable chez ces personnes afin de limiter les surdiagnostics et les biais d'interprétation clinique. De plus, une approche nosographique catégorielle peut trouver certaines limites dans une perspective de comorbidité aussi complexe. Des outils plus dimensionnels pourraient répondre en partie à la question diagnostic des comorbidités chez les personnes avec un TSA (exemple de la *Child behavior checklist*). Si le trouble bipolaire répond à des critères cliniques clairement identifiés à l'âge adulte et en l'absence de TSA, ce dernier revêt des particularités chez les enfants et les adolescents, et ce d'autant plus quand ils présentent un trouble du spectre de l'autisme associé. On peut notamment retrouver des critères évocateurs : détérioration cognitive, du langage ou du comportement ; tendance significative de fluctuation ou de cyclicité de l'activité, du comportement ou des intérêts, symptomatologie thymique avec des caractéristiques mixtes, ou encore âge d'apparition des premiers symptômes plus précoce. Les diagnostics différentiels suivants demeurent parfois difficiles à distinguer du TBP chez les personnes avec un TSA selon le degré de sévérité des symptômes : troubles psychotiques (schizophrénie débutante), trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, trouble disruptif avec dysrégulation de l'humeur (DMDD), trouble obsessionnel compulsif et traits de personnalité « limites ». Une fois identifiée, la

comorbidité bipolaire demeure difficile à traiter dans le cadre du TSA en l'absence de consensus international sur les traitements de première intention. Toutefois, la littérature (basée essentiellement sur des rapports de cas) semble évoquer l'utilisation du lithium (thymorégulateur), du valproate (anticonvulsivant) et/ou de la risperidone (antipsychotique atypique) en première approche médicamenteuse, sans AMM en France (en dehors de la risperidone qui a une AMM dans le cadre de troubles du comportement).

Le cas de Mr T. illustre la complexité de la clinique du trouble bipolaire chez les personnes avec un TSA de type syndrome d'Asperger. En effet, si des signes précoces de dysrégulation émotionnelle et de mouvements thymiques sont présents durant toute l'histoire développementale de Mr T., ils n'en demeurent pas moins non spécifiques et difficilement imputables à un trouble de l'humeur caractérisé avant l'épisode récent de virage maniaque à l'âge adulte. A cela se rajoute plusieurs biais dans l'identification d'un trouble bipolaire, dont : l'impact environnemental majeur et en particulier familial de Mr T. avec un père atteint de bipolarité (les difficultés des personnes avec un TSA concernant leur lecture émotionnelle, leur besoin de répétition, d'anticipation et leur rigidité sont des particularités qui peuvent rendre l'adaptation à un environnement hyperthymique compliqué); le trouble lié à l'usage de cannabis (effet indirect et direct de la consommation chronique) ; l'historique des traitements (ISRS, risperidone, aripiprazole) et le trouble du spectre de l'autisme en lui même. Ainsi, si le diagnostic positif demeure complexe chez Mr T., la prise en charge pharmacologique demeure également un enjeu pour le pronostic du patient.

Plus généralement, ce travail nous a permis d'appréhender la dimension complexe du principe de comorbidité, en particulier dans le trouble du spectre de l'autisme et de pointer la nécessité de développer des outils diagnostics plus fonctionnels, en particulier dimensionnels pour cette population. Ce travail de thèse nous a ainsi donné la possibilité de réfléchir sur de futures modalités d'investigation diagnostique dans notre prochaine prise de fonction en psychiatrie libérale, avec de nouveaux axes de prise en charge plus spécifiques et personnalisés. En effet, si les critères nosographiques psychiatriques évoluent en permanence, la piste « dimensionnelle » semble à ce jour se dégager pour une meilleure représentation de la psychopathologie d'un individu (prise en compte des variations intra et inter-individuelles). Enfin, l'absence de consensus pour la question du traitement pharmacologique du trouble bipolaire chez l'enfant et l'adolescent, et notamment chez les sujets présentant un trouble du spectre de l'autisme, souligne

également la nécessité de développer de nouvelles études pour confirmer ou infirmer les intuitions déduites des nombreuses études de cas récentes sur ce sujet.

ANNEXES

Annexe 1. Critères diagnostics de l'autisme infantile selon la CIM-10 (F84.0).

A - Présence, avant l'âge de 3 ans, d'anomalies ou d'altérations du développement, dans au moins un des domaines suivants :

- 1 - Langage (type réceptif ou expressif) utilisé dans la communication sociale.
- 2 - Développement des attachements sociaux sélectifs ou des interactions sociales.
- 3 - Jeu fonctionnel ou symbolique.

B - Présence d'au moins six des symptômes décrits en (1), (2), et (3), avec au moins deux symptômes du critère (1) et au moins un symptôme de chaque critère (2) et (3) :

1 - Altérations qualitatives des interactions sociales réciproques, manifestes dans au moins deux des domaines suivants :

a) *Absence d'utilisation adéquate des interactions du contact oculaire, de l'expression faciale, de l'attitude corporelle et de la gestualité pour réguler les interactions sociales.*

b) *Incapacité à développer (de manière correspondante à l'âge mental et bien qu'il existe de nombreuses occasions) des relations avec des pairs, impliquant un partage mutuel d'intérêts, d'activités et d'émotions.*

c) *Manque de réciprocité socio-émotionnelle se traduisant par une réponse altérée ou déviante aux émotions d'autrui, ou manque de modulation du comportement selon le contexte social ou faible intégration des comportements sociaux, émotionnels, et communicatifs.*

d) *Ne cherche pas spontanément à partager son plaisir, ses intérêts, ou ses succès avec d'autres personnes (par exemple, ne cherche pas à montrer, à apporter ou à pointer à autrui des objets qui l'intéressent).*

2 - Altérations qualitatives de la communication, manifestes dans au moins un des domaines suivants :

a) *Retard ou absence totale de développement du langage oral sans tentative de communiquer par le geste ou la mimique.*

b) *Incapacité relative à engager ou à maintenir une conversation comportant un échange réciproque avec d'autres personnes (quel que soit le niveau de langage atteint).*

c) *Usage stéréotypé et répétitif du langage ou utilisation idiosyncrasique de mots ou de phrases.*

d) *Absence de jeu de « faire semblant », varié et spontané, ou, dans le jeune âge, absence de jeu d'imitation sociale.*

3 - Caractère restreint, répétitif et stéréotypé des comportements, des intérêts et des activités, manifeste dans au moins un des domaines suivants :

a) *Préoccupation marquée pour un ou plusieurs centres d'intérêt stéréotypés et restreints, anormaux par leur contenu ou leur focalisation ; ou présence d'un ou de plusieurs intérêts qui sont anormaux par leur intensité ou leur caractère limité, mais non par leur contenu ou leur focalisation.*

b) *Adhésion apparemment compulsive à des habitudes ou à des rituels spécifiques, non fonctionnels.*

c) *Maniérismes moteurs stéréotypés et répétitifs (par exemple, battements ou torsions des mains ou des doigts, ou mouvements complexes de tout le corps).*

d) *Préoccupation par certaines parties d'un objet ou par des éléments non fonctionnels de matériels de jeux (par exemple, leur odeur, la sensation de leur surface, le bruit ou les vibrations qu'ils produisent).*

C - Le tableau clinique n'est pas attribuable à d'autres variétés de trouble envahissant du développement.

Annexe 2. Critères diagnostics du trouble du spectre de l'autisme selon le DSM 5.

A - Déficiences persistantes dans la communication sociale et les interactions sociales dans de multiples contextes, comme en témoigne ce qui suit, actuellement ou précédemment :

1 - Déficiences de la réciprocité socio-émotionnelle, allant, par exemple, de l'approche sociale anormale et l'incapacité d'échanger dans une conversation; au partage réduit d'intérêts, d'émotions, ou d'affect; à l'échec d'engager ou de répondre à des interactions sociales.

2 - Déficiences dans les comportements de communication non verbaux utilisés pour l'interaction sociale, allant, par exemple, de la communication verbale et non verbale mal intégrée; à des anomalies dans le contact visuel et le langage du corps ou des déficiences dans la compréhension et l'utilisation de gestes: à un manque total d'expressions faciales et de communication non verbale.

3 - Déficiences dans le développement, le maintien et la compréhension des relations, allant, par exemple, de difficultés à adapter le comportement en fonction de divers contextes sociaux; à des difficultés à partager les jeux imaginatifs ou à se faire des amis; à l'absence d'intérêt pour les pairs.

B - Modes restreints, répétitifs de comportements, d'intérêts ou d'activités, comme en témoigne au moins deux des éléments suivants, actuellement ou précédemment :

1 - Mouvements moteurs, utilisation d'objets, ou parole stéréotypés ou répétitifs (par exemple, stéréotypies motrices simples, aligner des jouets ou retourner des objets, écholalie, phrases idiosyncrasiques (hors contexte)).

2 - Insistance sur l'adhésion inflexible à des habitudes ou modes ritualisés de comportement verbaux ou non verbaux (par exemple, une détresse extrême en cas de petits changements, difficultés avec les transitions, modes de pensée rigide, rituels de salutation, besoin de prendre le même itinéraire ou de manger la même nourriture tous les jours).

3 - Intérêts très restreints et circonscrits qui sont anormaux dans leur intensité ou leur orientation (par exemple, un fort attachement à des objets inhabituels, des intérêts excessivement circonscrits ou poursuivis avec une persévération excessive).

4 - Hyper- ou hyporéactivité à des inputs sensoriels ou niveau intérêt inhabituel pour les aspects sensoriels de l'environnement (par exemple, indifférence apparente à la douleur/température, réaction négative à des sons ou des textures spécifiques, sentir ou toucher des objets excessivement, fascination visuelle pour des lumières ou mouvement).

C - Les symptômes doivent être présents dans la période de développement précoce.

D - Les symptômes causent une altération cliniquement significative du fonctionnement actuel dans les domaines sociaux, scolaires ou professionnels.

E - Ces perturbations ne sont pas mieux expliquées par la déficience intellectuelle ou un retard global de développement.

Annexe 3. Critères diagnostics du trouble bipolaire selon la CIM-10 (F30 - 39).

F30.0 – Hypomanie.

Trouble caractérisé par la présence d'une élévation légère, mais persistante de l'humeur, de l'énergie et de l'activité, associé habituellement à un sentiment intense de bien-être et d'efficacité physique et psychique. Il existe souvent une augmentation de la sociabilité, du désir de parler, de la familiarité, ou de l'énergie sexuelle et une réduction du besoin de sommeil ; ces symptômes ne sont toutefois pas assez marqués pour entraver le fonctionnement professionnel ou pour entraîner un rejet social. L'euphorie et la sociabilité sont parfois remplacées par une irritabilité ou des attitudes vaniteuses ou grossières. Les perturbations de l'humeur et du comportement ne sont pas accompagnées d'hallucinations ou d'idées délirantes.

F30.1 – Manie sans symptômes psychotiques.

Présence d'une élévation de l'humeur hors de proportion avec la situation du sujet, pouvant aller d'une jovialité insouciant à une agitation pratiquement incontrôlable. Cette élévation s'accompagne d'une augmentation d'énergie, entraînant une hyperactivité, un désir de parler, et une réduction du besoin de sommeil. L'attention ne peut être soutenue et il existe souvent une distractibilité importante. Le sujet présente souvent une augmentation de l'estime de soi avec idées de grandeur et surestimation de ses capacités. La levée des inhibitions sociales normales peut entraîner des conduites imprudentes, déraisonnables, inappropriées ou déplacées.

F30.2 – Manie avec symptômes psychotiques.

Présence, associée au tableau clinique décrit en F30.1, d'idées délirantes (habituellement de grandeur) ou d'hallucinations (habituellement à type de voix parlant directement au sujet), ou d'une agitation, d'une activité motrice excessive et d'une fuite des idées d'une gravité telle que le sujet devient incompréhensible ou hors d'état de communiquer normalement.

F31 – Trouble affectif bipolaire.

Trouble caractérisé par deux ou plusieurs épisodes au cours desquels l'humeur et le niveau d'activité du sujet sont profondément perturbés, tantôt dans le sens d'une élévation de l'humeur et d'une augmentation de l'énergie et de l'activité (hypomanie ou manie), tantôt dans le sens d'un abaissement de l'humeur et d'une réduction de l'énergie et de l'activité (dépression). À l'exclusion de la cyclothymie.

F32 – Épisodes dépressifs.

Dans les épisodes typiques de chacun des trois degrés de dépression : léger, moyen ou sévère, le sujet présente un abaissement de l'humeur, une réduction de l'énergie et une diminution de l'activité. Il existe une altération de la capacité à éprouver du plaisir, une perte d'intérêt, une diminution de l'aptitude à se concentrer, associées couramment à une fatigue importante, même après un effort minime. On observe habituellement des troubles du sommeil, et une diminution de l'appétit. Il existe presque toujours une diminution de l'estime de soi et de la confiance en soi et, fréquemment, des idées de culpabilité ou de dévalorisation, même dans les formes légères. L'humeur dépressive ne varie guère d'un jour à l'autre ou selon les circonstances, et peut s'accompagner de symptômes dits « somatiques », par exemple d'une perte d'intérêt ou de plaisir, d'un réveil matinal précoce, plusieurs heures avant l'heure habituelle, d'une aggravation matinale de la dépression, d'un ralentissement psychomoteur important, d'une agitation, d'une perte d'appétit, d'une perte de poids et d'une perte de la libido.

Annexe 4. Critères diagnostiques du trouble bipolaire selon le DSM 5.

Épisode maniaque.

A - Un épisode maniaque est défini comme une période nettement délimitée d'élévation de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable ou d'une augmentation de l'activité ou de l'énergie orientée vers un but. Cette période doit durer au moins une semaine, être présente tout le long de la journée presque tous les jours ou moins si une hospitalisation est nécessaire.

B - Au moins 3 des symptômes suivants doivent être présents à un degré significatif et constituent un changement notable du comportement habituel (4 symptômes si l'humeur est seulement irritable) :

- 1 - Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.
- 2 - Réduction du besoin de sommeil (se sentir reposé après 3 heures de sommeil).
- 3 - Plus grande communicabilité que l'habitude ou le désir de parler constamment.
- 4 - Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent.
- 5 - Distractibilité (l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs).
- 6 - Augmentation de l'activité orientée vers un but ou agitation psychomotrice.
- 7 - Engagement excessif dans les activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables.

8 - Les symptômes ne répondent pas aux critères d'un épisode mixte.

C - La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales, ou des relations interpersonnelles, ou, pour nécessiter l'hospitalisation.

Épisode dépressif majeur (ou épisode dépressif caractérisé).

A - Au moins 5 des symptômes suivants doivent être présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur (au moins un des symptômes est soit 1) soit 2)):

1 - Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours signalée par le sujet (ex. : se sent vide ou triste ou désespéré) ou observée par les autres (ex. : pleure ou est au bord des larmes).

2 - Diminution marquée du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours.

3 - Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (ex : modification du poids corporel en 1 mois excédant 5 %) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.

4 - Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

5 - Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours.

6 - Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.

7 - Sentiments de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours.

8 - Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

9 - Pensées de mort récurrentes (pas seulement la peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentatives de suicide ou plan précis pour se suicider.

B - Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.

C - Les symptômes ne sont pas attribuables à l'effet physiologique d'une substance ou d'une autre affection médicale. NB : Les épisodes dépressifs majeurs sont courants dans le TBP I mais ne sont pas nécessaires pour établir un diagnostic du TBP I.

Annexe 5. Échelle de manie de Young (YMRS).

Source : Young R.C., Biggs J.T., Ziegler V.E., et al. A rating Scale for Mania : reliability, validity and sensitivity. *The British Journal of psychiatry* 1978 (133) 429-435.

1. Élévation de l'humeur

0. Absente
1. Légèrement ou possiblement élevée lorsqu'on l'interroge
2. Élévation subjective nette ; optimiste, plein d'assurance ; gai ; contenu approprié
3. Élevée, au contenu inapproprié ; plaisantin
4. Euphorique ; rires inappropriés ; chante

2. Activité motrice et énergie augmentées

0. Absentes
1. Subjectivement élevées
2. Animé ; expression gestuelle plus élevée
3. Énergie excessive ; parfois hyperactif ; agité (peut être calmé)
4. Excitation motrice ; hyperactivité continuelle (ne peut être calmé)

3. Intérêt sexuel

0. Normal ; non augmenté
1. Augmentation légère ou possible
2. Clairement augmenté lorsqu'on l'interroge
3. Parle spontanément de la sexualité ; élabore sur des thèmes sexuels ; se décrit comme étant hyper sexuel
4. Agissements sexuels manifestes (envers les patients, les membres de l'équipe, ou l'évaluateur)

4. Sommeil

0. Ne rapporte pas de diminution de sommeil
1. Dort jusqu'à une heure de moins que d'habitude
2. Sommeil réduit de plus d'une heure par rapport à l'habitude
3. Rapporte un moins grand besoin de sommeil
4. Nie le besoin de sommeil

5. Irritabilité

0. Absente
1. Subjectivement augmentée
2. Irritable par moment durant l'entretien ; épisodes récents d'énervement ou de colère dans le service
3. Fréquemment irritable durant l'entretien ; brusque ; abrupt
4. Hostile, non coopératif ; évaluation impossible

6. Discours (débit et quantité)

0. Pas augmenté
1. Se sent bavard
2. Augmentation du débit ou de la quantité par moment ; prolix par moment
3. Soutenu ; augmentation consistante du débit ou de la quantité ; difficile à interrompre
4. Sous pression ; impossible à interrompre ; discours continu

7. Langage – troubles de la pensée

0. Absent
1. Circonstanciel ; légère distractivité ; pensées rapides
2. Distractivité ; perd le fil de ses idées ; change fréquemment de sujet ; pensées accélérées
3. Fuite des idées ; réponses hors sujet ; difficile à suivre ; fait des rimes, écholalie
4. Incohérent ; communication impossible

8. Contenu

0. Normal
1. Projets discutables ; intérêts nouveaux
2. Projet(s) particulier(s) ; hyper religieux
3. Idées de grandeur ou de persécution ; idées de référence
4. Délires ; hallucinations

9. Comportement agressif et perturbateur

0. Absent, coopératif
1. Sarcastique ; parle fort par moment, sur la défensive
2. Exigeant ; fait des menaces dans le service
3. Menace l'évaluateur ; crie ; évaluation difficile
4. Agressif physiquement ; destructeur ; évaluation impossible

10. Apparence

0. Soignée et habillement adéquat
1. Légèrement négligé
2. Peu soigné ; modérément débraillé ; trop habillé
3. Débraillé ; à moitié nu ; maquillage criard
4. Complètement négligé ; orné ; accoutrement bizarre

11. Introspection

0. Présente ; admet être malade ; reconnaît le besoin de traitement
1. Éventuellement malade
2. Admet des changements de comportement, mais nie la maladie
3. Admet de possibles changements de comportement, mais nie la maladie
4. Nie tout changement de comportement

Annexe 6. Échelle dimensionnelle d'hétéro-évaluation comportementale (CBCL).

Source : Site Internet « Recherche Clinique Paris Descartes Necker Cochin » ; Achenbach, 1991.

Lien : « http://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2016/01/TOBI_echelle_CBCL.pdf »

« Child Behaviour Check List » ; 6-18 ans ; Pas vrai = 0 ; Parfois vrai = 1 ; Très vrai = 2

Votre enfant :

1. A des comportements trop jeunes pour son âge
2. A des allergies (décrivez) : ...
3. Contesté ou contredit souvent
4. A de l'asthme
5. Se comporte comme un enfant du sexe opposé
6. Fait caca dans sa culotte
7. Se vante, est prétentieux (se)
8. Ne peut pas se concentrer ou maintenir son attention longtemps
9. Ne peut pas se débarrasser de certaines pensées, est obsédé(e) par certaines pensées (décrivez) : ...
10. Ne peut pas rester assis(e) tranquille, remue beaucoup, toujours en train de bouger
11. S'accroche aux adultes, est trop dépendant(e)
12. Se plaint de se sentir seul(e)
13. Embrouillé(e), confus(e)
14. Pleure souvent
15. Cruel(le) avec les animaux
16. Cruel(le), dominateur(trice), méchant(e), envers les autres
17. Rêvasse ou semble perdu(e) dans ses pensées
18. Se fait mal délibérément ou a fait des tentatives de suicide
19. Demande beaucoup d'attention
20. Détruit ses affaires personnelles
21. Détruit des choses appartenant à sa famille ou à d'autres enfants
22. Désobéissant(e) à la maison
23. Désobéissant(e) à l'école
24. Ne mange pas bien
25. Ne s'entend pas bien avec les autres enfants
26. Ne semble pas se sentir coupable après s'être mal conduit(e)
27. Facilement jaloux(se)
28. Mange ou boit des choses non comestibles (décrivez) :
29. A peur de certains animaux, de situations ou d'endroits autres que l'école (décrivez) : ...
30. A peur d'aller à l'école
31. Craint de penser ou de faire quelque chose de mal
32. Pense qu'il (elle) devrait être parfait(e)
33. Pense ou se plaint que personne ne l'aime
34. Pense que les autres lui veulent du mal
35. Se trouve bon(ne) à rien ou inférieur(e)
36. Se fait souvent mal, a tendance à avoir des accidents
37. Se bagarre souvent
38. Se fait souvent taquiner, est l'objet de moqueries
39. A de mauvaises fréquentations
40. Entend des bruits ou des voix qui n'existent pas (décrivez) : ...
41. Est impulsif(ve), ou agit sans réfléchir
42. Aime être seul(e)
43. Ment ou triche
44. Se ronge les ongles
45. Nerveux (se) ou tendu (e)
46. A des mouvements nerveux ou des tics (décrivez) : ...
47. Fait des cauchemars
48. N'est pas aimé(e) par les autres enfants
49. Est constipé(e), ne va pas à la selle
50. Trop peureux (se) ou anxieux (se)
51. A des vertiges
52. Se sent facilement coupable
53. Mange trop

54. Surexcité(e) de fatigue
55. Est trop gros (se)
56. Problèmes physiques sans cause médicale connue : ...
57. Frappe ou agresse physiquement les autres
58. Se met les doigts dans le nez, s'arrache les peaux ou se gratte d'autres parties du corps (décrivez) : ...
59. Joue avec son sexe en public
60. Joue trop avec ses parties sexuelles
61. A de mauvais résultats scolaires
62. Est maladroit(e) ou a des gestes mal coordonnés
63. Préfère jouer avec des enfants plus âgés
64. Préfère jouer avec des enfants plus jeunes
65. Refuse de parler
66. Ne peut pas s'empêcher de répéter certains actes ; a des « manies »
67. Fugue de la maison
68. Crie beaucoup
69. Secret(e), garde les choses pour soi
70. Voit des choses qui n'existent pas (décrivez) : ...
71. Manque de naturel ou facilement mal à l'aise
72. Met le feu
73. Problèmes sexuels (décrivez) : ...
74. Fait son intéressant (e), se donne en spectacle
75. Timide ou réservé (e)
76. Dort moins que la plupart des enfants
77. Dort plus que la plupart des autres enfants durant le jour et/ou la nuit (décrivez) : ...
78. Se barbouille ou joue avec ses selles
79. Problèmes d'élocution ou de prononciation
80. A le regard vide, sans expression
81. Vole à la maison
82. Vole en dehors de la maison
83. Accumule des choses dont il (elle) n'a pas besoin (décrivez) : ...
84. A un comportement étrange (décrivez) : ...
85. A des idées bizarres (décrivez) : ...
86. Trop peureux (se) ou anxieux (se)
87. Est buté (e), désagréable ou irritable
88. A des sautes d'humeur, est lunatique
89. Méfiant (e)
90. Dit des gros mots ou des obscénités
91. Parle de se tuer
92. Parle ou marche durant son sommeil
93. Parle trop
94. Asticote les autres, souvent en train de les agacer
95. Fait des colères ou s'emporte facilement:
96. Pense trop aux questions sexuelles
97. Menace les gens
98. Suce son pouce ou ses doigts
99. Trop préoccupé (e) par l'ordre ou la propreté
100. Difficultés pour dormir (décrivez) :
101. Fait l'école buissonnière, manque l'école
102. Est lent (e), manque d'énergie ou de tonus
103. Malheureux (se), triste, ou déprimé (e)
104. Fait beaucoup de bruit
105. Prend de l'alcool ou des drogues (décrivez) : ...
106. Actes de vandalisme
107. Fait pipi dans sa culotte
108. Fait pipi au lit la nuit
109. Pleurnichard (e)
110. Voudrait être de l'autre sexe
111. Replié (e) sur soi, ne se mêle pas aux autres
112. S'inquiète, se fait du souci
113. Merci de préciser tout problème de votre enfant qui n'a pas été évoqué ci-dessus : ...

BIBLIOGRAPHIE

- Abdolmaleky, H.M., Zhou, J.-R., and Thiagalingam, S. (2015). An update on the epigenetics of psychotic diseases and autism. *Epigenomics* 7, 427–449.
- Aman, M.G., Arnold, L.E., McDougle, C.J., Vitiello, B., Scahill, L., Davies, M., McCracken, J.T., Tierney, E., Nash, P.L., Posey, D.J., et al. (2005). Acute and long-term safety and tolerability of risperidone in children with autism. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 15, 869–884.
- Anderson, L.T., Campbell, M., Grega, D.M., Perry, R., Small, A.M., and Green, W.H. (1984). Haloperidol in the treatment of infantile autism: effects on learning and behavioral symptoms. *Am. J. Psychiatry* 141, 1195–1202.
- Arnold, L.E., Farmer, C., Kraemer, H.C., Davies, M., Witwer, A., Chuang, S., DiSilvestro, R., McDougle, C.J., McCracken, J., Vitiello, B., et al. (2010). Moderators, mediators, and other predictors of risperidone response in children with autistic disorder and irritability. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 20, 83–93.
- Arnold, L.E., Demeter, C., Mount, K., Frazier, T.W., Youngstrom, E.A., Fristad, M., Birmaher, B., Findling, R.L., Horwitz, S.M., Kowatch, R., et al. (2011). Pediatric bipolar spectrum disorder and ADHD: comparison and comorbidity in the LAMS clinical sample. *Bipolar Disord.* 13, 509–521.
- Azmitia, E.C., Singh, J.S., and Whitaker-Azmitia, P.M. (2011). Increased serotonin axons (immunoreactive to 5-HT transporter) in postmortem brains from young autism donors. *Neuropharmacology* 60, 1347–1354.
- Bailey, A., Le Couteur, A., Gottesman, I., Bolton, P., Simonoff, E., Yuzda, E., and Rutter, M. (1995). Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol. Med.* 25, 63–77.
- Balsan, G., and Corcos, M. (2016). Les troubles maniaco-dépressifs à l'adolescence : aspects cliniques. *Arch. Pédiatrie* 23, 417–423.
- Baron-Cohen, S., Scott, F.J., Allison, C., Williams, J., Bolton, P., Matthews, F.E., and Brayne, C. (2009). Prevalence of autism-spectrum conditions: UK school-based population study. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 194, 500–509.
- Barthelemy (2012). *L'autisme : de l'enfance à l'âge adulte* (Lavoisier).
- Berthoz, A. (2005). *Autisme (L') : De la recherche à la pratique* (Odile Jacob).
- Bettelheim, B. (1969). *La forteresse vide: l'autisme infantile et la naissance du Soi* (Gallimard).
- Bi, C., Wu, J., Jiang, T., Liu, Q., Cai, W., Yu, P., Cai, T., Zhao, M., Jiang, Y., and Sun, Z.S. (2012). Mutations of ANK3 identified by exome sequencing are associated with autism susceptibility. *Hum. Mutat.* 33, 1635–1638.

- Birmaher, B., Axelson, D., Goldstein, B., Strober, M., Gill, Mary Kay, Hunt, J., Houck, P., Ha, W., Iyengar, S., Kim, E., et al. (2009). Four-Year Longitudinal Course of Children and Adolescents With Bipolar Spectrum Disorders: The Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) Study. *Am. J. Psychiatry* 166, 795–804.
- Bishop, D.V. (1989). Autism, Asperger's syndrome and semantic-pragmatic disorder: where are the boundaries? *Br. J. Disord. Commun.* 24, 107–121.
- Borue, X., Mazefsky, C., Rooks, B.T., Strober, M., Keller, M.B., Hower, H., Yen, S., Gill, M.K., Diler, R.S., Axelson, D.A., et al. (2016). Longitudinal Course of Bipolar Disorder in Youth With High-Functioning Autism Spectrum Disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 55, 1064–1072.e6.
- Bourgeois, M.-L. (2014). *Les troubles bipolaires (Lavoisier)*.
- Bouvard, M.P., Leboyer, M., Launay, J.M., Recasens, C., Plumet, M.H., Waller-Perotte, D., Tabuteau, F., Bondoux, D., Dugas, M., and Lensing, P. (1995). Low-dose naltrexone effects on plasma chemistries and clinical symptoms in autism: a double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry Res.* 58, 191–201.
- Bradley, E., and Bolton, P. (2006). Episodic psychiatric disorders in teenagers with learning disabilities with and without autism. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 189, 361–366.
- Brendel, D.H., Bodkin, J.A., Hauptman, B., and Ornstein, A. (2002). "I see dead people": overcoming psychic numbness. *Harv. Rev. Psychiatry* 10, 166–178.
- Brown, A.S. (2012). Epidemiologic studies of exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia and autism. *Dev. Neurobiol.* 72, 1272–1276.
- Brown, A.S., Sourander, A., Hinkka-Yli-Salomäki, S., McKeague, I.W., Sundvall, J., and Surcel, H.-M. (2014). Elevated maternal C-reactive protein and autism in a national birth cohort. *Mol. Psychiatry* 19, 259–264.
- Bryson, S.A., Corrigan, S.K., McDonald, T.P., and Holmes, C. (2008). Characteristics of children with autism spectrum disorders who received services through community mental health centers. *Autism Int. J. Res. Pract.* 12, 65–82.
- Campbell, M., Armenteros, J.L., Malone, R.P., Adams, P.B., Eisenberg, Z.W., and Overall, J.E. (1997). Neuroleptic-related dyskinesias in autistic children: a prospective, longitudinal study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 36, 835–843.
- Campbell, M., Rapoport, J.L., and Simpson, G.M. (1999). Antipsychotics in children and adolescents. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 38, 537–545.
- Canitano, R., and Scandurra, V. (2008). Risperidone in the treatment of behavioral disorders associated with autism in children and adolescents. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 4, 723–730.
- Carlson, G.A. (2012). Differential diagnosis of bipolar disorder in children and adolescents. *World Psychiatry Off. J. World Psychiatr. Assoc. WPA* 11, 146–152.

- Carneiro, A.M.D., Cook, E.H., Murphy, D.L., and Blakely, R.D. (2008). Interactions between integrin $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ and the serotonin transporter regulate serotonin transport and platelet aggregation in mice and humans. *J. Clin. Invest.* *118*, 1544–1552.
- Carneiro, A.M.D., Airey, D.C., Thompson, B., Zhu, C.-B., Lu, L., Chesler, E.J., Erikson, K.M., and Blakely, R.D. (2009). Functional coding variation in recombinant inbred mouse lines reveals multiple serotonin transporter-associated phenotypes. *Proc. Natl. Acad. Sci.* *106*, 2047–2052.
- Carroll, L.S., and Owen, M.J. (2009). Genetic overlap between autism, schizophrenia and bipolar disorder. *Genome Med.* *1*, 102.
- Chugani, D.C. (2002). Role of altered brain serotonin mechanisms in autism. *Mol. Psychiatry* *7 Suppl 2*, S16-17.
- Chugani, D.C., Muzik, O., Behen, M., Rothermel, R., Janisse, J.J., Lee, J., and Chugani, H.T. (1999). Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children. *Ann. Neurol.* *45*, 287–295.
- Cohen, I.L., Campbell, M., Posner, D., Small, A.M., Triebel, D., and Anderson, L.T. (1980). Behavioral effects of haloperidol in young autistic children. An objective analysis using a within-subjects reversal design. *J. Am. Acad. Child Psychiatry* *19*, 665–677.
- Corson, A.H., Barkenbus, J.E., Posey, D.J., Stigler, K.A., and McDougle, C.J. (2004). A retrospective analysis of quetiapine in the treatment of pervasive developmental disorders. *J. Clin. Psychiatry* *65*, 1531–1536.
- Cortese, S., Castelnau, P., Morcillo, C., Roux, S., and Bonnet-Brilhault, F. (2012). Psychostimulants for ADHD-like symptoms in individuals with autism spectrum disorders. *Expert Rev. Neurother.* *12*, 461–473.
- Courchesne, E., and Pierce, K. (2005). Brain overgrowth in autism during a critical time in development: implications for frontal pyramidal neuron and interneuron development and connectivity. *Int. J. Dev. Neurosci. Off. J. Int. Soc. Dev. Neurosci.* *23*, 153–170.
- Couturier, J.L., and Nicolson, R. (2002). A retrospective assessment of citalopram in children and adolescents with pervasive developmental disorders. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* *12*, 243–248.
- Craddock, N., and Sklar, P. (2013). Genetics of bipolar disorder. *Lancet Lond. Engl.* *381*, 1654–1662.
- DeLong, R. (1994). Children with autistic spectrum disorder and a family history of affective disorder. *Dev. Med. Child Neurol.* *36*, 674–687.
- DeLong, R. (2007). GABA(A) receptor alpha5 subunit as a candidate gene for autism and bipolar disorder: a proposed endophenotype with parent-of-origin and gain-of-function features, with or without oculocutaneous albinism. *Autism Int. J. Res. Pract.* *11*, 135–147.
- Doerfler, L.A., Connor, D.F., and Toscano, P.F. (2011). Aggression, ADHD symptoms, and dysphoria in children and adolescents diagnosed with bipolar disorder and ADHD. *J. Affect. Disord.* *131*, 312–319.

- Doyle, C.A., and McDougle, C.J. (2012). Pharmacotherapy to control behavioral symptoms in children with autism. *Expert Opin. Pharmacother.* 13, 1615–1629.
- Duffy, A., Horrocks, J., Doucette, S., Keown-Stoneman, C., McCloskey, S., and Grof, P. (2014). The developmental trajectory of bipolar disorder. *Br. J. Psychiatry* 204, 122–128.
- Elsabbagh, M., Divan, G., Koh, Y.-J., Kim, Y.S., Kauchali, S., Marcín, C., Montiel-Nava, C., Patel, V., Paula, C.S., Wang, C., et al. (2012). Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res. Off. J. Int. Soc. Autism Res.* 5, 160–179.
- Ernst, M., Magee, H.J., Gonzalez, N.M., Locascio, J.J., Rosenberg, C.R., and Campbell, M. (1992). Pimozide in autistic children. *Psychopharmacol. Bull.* 28, 187–191.
- Etain, B., Dumaine, A., Bellivier, F., Pagan, C., Francelle, L., Goubran-Botros, H., Moreno, S., Deshommes, J., Moustafa, K., Le Dudal, K., et al. (2012). Genetic and functional abnormalities of the melatonin biosynthesis pathway in patients with bipolar disorder. *Hum. Mol. Genet.* 21, 4030–4037.
- Fatemi, S.H., and Folsom, T.D. (2015). GABA receptor subunit distribution and FMRP-mGluR5 signaling abnormalities in the cerebellum of subjects with schizophrenia, mood disorders, and autism. *Schizophr. Res.* 167, 42–56.
- Folsom, T.D., Thuras, P.D., and Fatemi, S.H. (2015). Protein expression of targets of the FMRP regulon is altered in brains of subjects with schizophrenia and mood disorders. *Schizophr. Res.* 165, 201–211.
- Frazier, J.A., Meyer, M.C., Biederman, J., Wozniak, J., Wilens, T.E., Spencer, T.J., Kim, G.S., and Shapiro, S. (1999). Risperidone treatment for juvenile bipolar disorder: a retrospective chart review. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 38, 960–965.
- Frazier, J.A., Doyle, R., Chiu, S., and Coyle, J.T. (2002). Treating a child with Asperger's disorder and comorbid bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry* 159, 13–21.
- Gandal, M.J., Nesbitt, A.M., McCurdy, R.M., and Alter, M.D. (2012). Measuring the maturity of the fast-spiking interneuron transcriptional program in autism, schizophrenia, and bipolar disorder. *PLoS One* 7, e41215.
- Geller, B., Zimerman, B., Williams, M., Delbello, M.P., Frazier, J., and Beringer, L. (2002). Phenomenology of prepubertal and early adolescent bipolar disorder: examples of elated mood, grandiose behaviors, decreased need for sleep, racing thoughts and hypersexuality. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 12, 3–9.
- Geoffroy, P.A., Leboyer, M., and Scott, J. (2013). Prédire le trouble bipolaire : que pouvons-nous apprendre des études prospectives de cohortes ? *L'Encéphale* 41, 10–16.
- Geoffroy, P.A., Jardri, R., Etain, B., Thomas, P., and Rolland, B. (2014). Le trouble bipolaire chez l'enfant et l'adolescent : un diagnostic difficile. *Presse Médicale* 43, 912–920.
- Ghaemi, S.N., and Dalley, S. (2014). The bipolar spectrum: conceptions and misconceptions. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 48, 314–324.

- Ghaziuddin, M., Weidmer-Mikhail, E., and Ghaziuddin, N. (1998). Comorbidity of Asperger syndrome: a preliminary report. *J. Intellect. Disabil. Res. JIDR* 42 (Pt 4), 279–283.
- Ghaziuddin, M., Ghaziuddin, N., and Greden, J. (2002). Depression in persons with autism: implications for research and clinical care. *J. Autism Dev. Disord.* 32, 299–306.
- Giovinazzo, S., Marciano, S., Giana, G., Curatolo, P., and Porfirio, M.-C. (2013). Clinical and therapeutic implications of psychiatric comorbidity in high functioning autism/Asperger syndrome: An Italian study. *Open J. Psychiatry* 3, 329.
- Goldstein, B.I. (2012). Recent progress in understanding pediatric bipolar disorder. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 166, 362–371.
- Golubchik, P., Sever, J., and Weizman, A. (2011). Low-dose quetiapine for adolescents with autistic spectrum disorder and aggressive behavior: open-label trial. *Clin. Neuropharmacol.* 34, 216–219.
- Grzadzinski, R., Di Martino, A., Brady, E., Mairena, M.A., O’Neale, M., Petkova, E., Lord, C., and Castellanos, F.X. (2011). Examining autistic traits in children with ADHD: does the autism spectrum extend to ADHD? *J. Autism Dev. Disord.* 41, 1178–1191.
- Henry, C.A., Steingard, R., Venter, J., Guptill, J., Halpern, E.F., and Bauman, M. (2006). Treatment outcome and outcome associations in children with pervasive developmental disorders treated with selective serotonin reuptake inhibitors: a chart review. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 16, 187–195.
- Henry, C.A., Shervin, D., Neumeyer, A., Steingard, R., Spybrook, J., Choueiri, R., and Bauman, M. (2009). Retrial of selective serotonin reuptake inhibitors in children with pervasive developmental disorders: a retrospective chart review. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 19, 111–117.
- Hirneth, S.J., Hazell, P.L., Hanstock, T.L., and Lewin, T.J. (2015). Bipolar disorder subtypes in children and adolescents: Demographic and clinical characteristics from an Australian sample. *J. Affect. Disord.* 175, 98–107.
- Hofvander, B., Delorme, R., Chaste, P., Nydén, A., Wentz, E., Ståhlberg, O., Herbrecht, E., Stopin, A., Anckarsäter, H., Gillberg, C., et al. (2009). Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism spectrum disorders. *BMC Psychiatry* 9, 35.
- Hogg, J., Cavet, J., Lambe, L., and Smeddle, M. (2001). The use of “Snoezelen” as multisensory stimulation with people with intellectual disabilities: a review of the research. *Res. Dev. Disabil.* 22, 353–372.
- Hollander, E., Dolgoff-Kaspar, R., Cartwright, C., Rawitt, R., and Novotny, S. (2001). An open trial of divalproex sodium in autism spectrum disorders. *J. Clin. Psychiatry* 62, 530–534.
- Hollander, E., Soorya, L., Chaplin, W., Anagnostou, E., Taylor, B.P., Ferretti, C.J., Wasserman, S., Swanson, E., and Settiani, C. (2012). A double-blind placebo-controlled trial of fluoxetine for repetitive behaviors and global severity in adult autism spectrum disorders. *Am. J. Psychiatry* 169, 292–299.

- Houtepen, L.C., van Bergen, A.H., Vinkers, C.H., and Boks, M.P.M. (2016). DNA methylation signatures of mood stabilizers and antipsychotics in bipolar disorder. *Epigenomics* 8, 197–208.
- Hurwitz, R., Blackmore, R., Hazell, P., Williams, K., and Woolfenden, S. (2012). Tricyclic antidepressants for autism spectrum disorders (ASD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD008372.
- Hutton, J., Goode, S., Murphy, M., Le Couteur, A., and Rutter, M. (2008). New-onset psychiatric disorders in individuals with autism. *Autism Int. J. Res. Pract.* 12, 373–390.
- Ivanenko, A., Barnes, M.E., Crabtree, V.M., and Gozal, D. (2004). Psychiatric symptoms in children with insomnia referred to a pediatric sleep medicine center. *Sleep Med.* 5, 253–259.
- Janušonis, S., Anderson, G.M., Shifrovich, I., and Rakic, P. (2006). Ontogeny of brain and blood serotonin levels in 5-HT_{1A} receptor knockout mice: potential relevance to the neurobiology of autism. *J. Neurochem.* 99, 1019–1031.
- Jokiranta, E., Brown, A.S., Heinimaa, M., Cheslack-Postava, K., Suominen, A., and Sourander, A. (2013). Parental psychiatric disorders and autism spectrum disorders. *Psychiatry Res.* 207, 203–211.
- Jokiranta-Olkonieni, E., Cheslack-Postava, K., Sucksdorff, D., Suominen, A., Gyllenberg, D., Chudal, R., Leivonen, S., Gissler, M., Brown, A.S., and Sourander, A. (2016). Risk of Psychiatric and Neurodevelopmental Disorders Among Siblings of Proband With Autism Spectrum Disorders. *JAMA Psychiatry* 73, 622–629.
- Jones, S.H., Smith, G., Mulligan, L.D., Lobban, F., Law, H., Dunn, G., Welford, M., Kelly, J., Mulligan, J., and Morrison, A.P. (2015). Recovery-focused cognitive-behavioural therapy for recent-onset bipolar disorder: randomised controlled pilot trial. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 206, 58–66.
- Joshi, G., Petty, C., Wozniak, J., Henin, A., Fried, R., Galdo, M., Kotarski, M., Walls, S., and Biederman, J. (2010). The heavy burden of psychiatric comorbidity in youth with autism spectrum disorders: a large comparative study of a psychiatrically referred population. *J. Autism Dev. Disord.* 40, 1361–1370.
- Joshi, G., Biederman, J., Wozniak, J., Doyle, R., Hammerness, P., Galdo, M., Sullivan, N., Williams, C., Brethel, K., Woodworth, K.Y., et al. (2012a). Response to second generation antipsychotics in youth with comorbid bipolar disorder and autism spectrum disorder. *CNS Neurosci. Ther.* 18, 28–33.
- Joshi, G., Biederman, J., Wozniak, J., Doyle, R., Hammerness, P., Galdo, M., Sullivan, N., Williams, C., Brethel, K., Woodworth, K.Y., et al. (2012b). Response to second generation antipsychotics in youth with comorbid bipolar disorder and autism spectrum disorder. *CNS Neurosci. Ther.* 18, 28–33.

- Joshi, G., Biederman, J., Petty, C., Goldin, R.L., Furtak, S.L., and Wozniak, J. (2013a). Examining the comorbidity of bipolar disorder and autism spectrum disorders: a large controlled analysis of phenotypic and familial correlates in a referred population of youth with bipolar I disorder with and without autism spectrum disorders. *J. Clin. Psychiatry* 74, 578–586.
- Joshi, G., Wozniak, J., Petty, C., Martelon, M.K., Fried, R., Bolfek, A., Kotte, A., Stevens, J., Furtak, S.L., Bourgeois, M., et al. (2013b). Psychiatric Comorbidity and Functioning in a Clinically Referred Population of Adults with Autism Spectrum Disorders: A Comparative Study. *J. Autism Dev. Disord.* 43, 1314–1325.
- Kabir, Z.D., Lee, A.S., and Rajadhyaksha, A.M. (2016). L-type Ca(2+) channels in mood, cognition and addiction: Integrating human and rodent studies with a focus on behavioural endophenotypes. *J. Physiol.*
- Kalkman, H.O. (2012). Potential opposite roles of the extracellular signal-regulated kinase (ERK) pathway in autism spectrum and bipolar disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 36, 2206–2213.
- Kanner, L. (1943). Autistic Disturbances of Affective Contact.
- Ke, X., Tang, T., Hong, S., Hang, Y., Zou, B., Li, H., Zhou, Z., Ruan, Z., Lu, Z., Tao, G., et al. (2009). White matter impairments in autism, evidence from voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging. *Brain Res.* 1265, 171–177.
- Kelleher, R.J., and Bear, M.F. (2008). The autistic neuron: troubled translation? *Cell* 135, 401–406.
- Kemner, C., Willemsen-Swinkels, S.H.N., de Jonge, M., Tuynman-Qua, H., and van Engeland, H. (2002). Open-label study of olanzapine in children with pervasive developmental disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 22, 455–460.
- Kerbeshian, J., Burd, L., and Fisher, W. (1987). Lithium carbonate in the treatment of two patients with infantile autism and atypical bipolar symptomatology. *J. Clin. Psychopharmacol.* 7, 401–405.
- Kessler, R.C., McGonagle, K.A., Zhao, S., Nelson, C.B., Hughes, M., Eshleman, S., Wittchen, H.U., and Kendler, K.S. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch. Gen. Psychiatry* 51, 8–19.
- Khouzam, H.R., El-Gabalawi, F., Pirwani, N., and Priest, F. (2004). Asperger's disorder: a review of its diagnosis and treatment. *Compr. Psychiatry* 45, 184–191.
- Klin, A., Jones, W., Schultz, R., Volkmar, F., and Cohen, D. (2002). Visual fixation patterns during viewing of naturalistic social situations as predictors of social competence in individuals with autism. *Arch. Gen. Psychiatry* 59, 809–816.
- Komoto, J., Usui, S., and Hirata, J. (1984). Infantile autism and affective disorder. *J. Autism Dev. Disord.* 14, 81–84.

- Kowatch, R.A., Youngstrom, E.A., Danielyan, A., and Findling, R.L. (2005). Review and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents. *Bipolar Disord.* 7, 483–496.
- Lai, M.-C., Lombardo, M.V., and Baron-Cohen, S. (2014). Autism. *Lancet Lond. Engl.* 383, 896–910.
- Leboyer, M., Bouvard, M.P., and Dugas, M. (1988). Effects on naltrexone on infantile autism. *Lancet Lond. Engl.* 1, 715.
- Lee, S.H., Ripke, S., Neale, B.M., Faraone, S.V., Purcell, S.M., Perlis, R.H., Mowry, B.J., Thapar, A., Goddard, M.E., Witte, J.S., et al. (2013). Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat. Genet.* 45, 984–994.
- Leibenluft, E. (2011). Severe mood dysregulation, irritability, and the diagnostic boundaries of bipolar disorder in youths. *Am. J. Psychiatry* 168, 129–142.
- Leibenluft, E., Charney, D.S., Towbin, K.E., Bhangoo, R.K., and Pine, D.S. (2003). Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *Am. J. Psychiatry* 160, 430–437.
- Lenoir, P., Bodier, C., Desombre, H., Malvy, J., Abert, B., Ould Taleb, M., and Sauvage, D. (2009). Sur la prévalence de l'autisme et des troubles envahissants du développement (TED). *L'Encéphale* 35, 36–42.
- Leyfer, O.T., Folstein, S.E., Bacalman, S., Davis, N.O., Dinh, E., Morgan, J., Tager-Flusberg, H., and Lainhart, J.E. (2006). Comorbid psychiatric disorders in children with autism: interview development and rates of disorders. *J. Autism Dev. Disord.* 36, 849–861.
- Liu, I.Y., Howe, M., Garrett, A., Karchemskiy, A., Kelley, R., Alegria, D., Reiss, A., and Chang, K. (2011). Striatal volumes in pediatric bipolar patients with and without comorbid ADHD. *Psychiatry Res.* 194, 14–20.
- Lugnegård, T., Hallerbäck, M.U., and Gillberg, C. (2011). Psychiatric comorbidity in young adults with a clinical diagnosis of Asperger syndrome. *Res. Dev. Disabil.* 32, 1910–1917.
- Magnuson, K.M., and Constantino, J.N. (2011). Characterization of depression in children with autism spectrum disorders. *J. Dev. Behav. Pediatr. JDBP* 32, 332–340.
- Marangoni, C., Hernandez, M., and Faedda, G.L. (2016). The role of environmental exposures as risk factors for bipolar disorder: A systematic review of longitudinal studies. *J. Affect. Disord.* 193, 165–174.
- Martin, A., Koenig, K., Scahill, L., and Bregman, J. (1999). Open-label quetiapine in the treatment of children and adolescents with autistic disorder. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 9, 99–107.
- Masi, G., Perugi, G., Toni, C., Millepiedi, S., Mucci, M., Bertini, N., and Akiskal, H.S. (2004). Obsessive-compulsive bipolar comorbidity: focus on children and adolescents. *J. Affect. Disord.* 78, 175–183.

- Masi, G., Mucci, M., Pfanner, C., Berloff, S., Magazù, A., and Perugi, G. (2012). Developmental pathways for different subtypes of early-onset bipolarity in youths. *J. Clin. Psychiatry* 73, 1335–1341.
- Matsuo, J., Kamio, Y., Takahashi, H., Ota, M., Teraishi, T., Hori, H., Nagashima, A., Takei, R., Higuchi, T., Motohashi, N., et al. (2015). Autistic-like traits in adult patients with mood disorders and schizophrenia. *PLoS One* 10, e0122711.
- Mazefsky, C.A., Oswald, D.P., Day, T.N., Minshew, N.J., Eack, S.M., and Lainhart, J.E. (2012). ASD, a Psychiatric Disorder, or Both? Psychiatric Diagnoses in Adolescents with High-Functioning ASD. *J. Clin. Child Adolesc. Psychol. Off. J. Soc. Clin. Child Adolesc. Psychol. Am. Psychol. Assoc. Div.* 53 41, 516–523.
- Mazzone, L., Ruta, L., and Reale, L. (2012). Psychiatric comorbidities in asperger syndrome and high functioning autism: diagnostic challenges. *Ann. Gen. Psychiatry* 11, 16.
- McClellan, J., Kowatch, R., Findling, R.L., and Work Group on Quality Issues (2007). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 46, 107–125.
- McDougle, C.J., Scahill, L., Aman, M.G., McCracken, J.T., Tierney, E., Davies, M., Arnold, L.E., Posey, D.J., Martin, A., Ghuman, J.K., et al. (2005). Risperidone for the core symptom domains of autism: results from the study by the autism network of the research units on pediatric psychopharmacology. *Am. J. Psychiatry* 162, 1142–1148.
- Merikangas, K.R., Jin, R., He, J.-P., Kessler, R.C., Lee, S., Sampson, N.A., Viana, M.C., Andrade, L.H., Hu, C., Karam, E.G., et al. (2011). Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch. Gen. Psychiatry* 68, 241–251.
- Mitchell, R.H.B., and Goldstein, B.I. (2014). Inflammation in children and adolescents with neuropsychiatric disorders: a systematic review. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 53, 274–296.
- Muhle, R., Trentacoste, S.V., and Rapin, I. (2004). The genetics of autism. *Pediatrics* 113, e472-486.
- Mukaddes, N.M., and Fateh, R. (2010). High rates of psychiatric co-morbidity in individuals with Asperger's disorder. *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry* 11, 486–492.
- Mukaddes, N.M., Hergüner, S., and Tanidir, C. (2010). Psychiatric disorders in individuals with high-functioning autism and Asperger's disorder: similarities and differences. *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry* 11, 964–971.
- Munesue, T., Ono, Y., Mutoh, K., Shimoda, K., Nakatani, H., and Kikuchi, M. (2008). High prevalence of bipolar disorder comorbidity in adolescents and young adults with high-functioning autism spectrum disorder: a preliminary study of 44 outpatients. *J. Affect. Disord.* 111, 170–175.

- Murphy, D.G.M., Daly, E., Schmitz, N., Toal, F., Murphy, K., Curran, S., Erlandsson, K., Eersels, J., Kerwin, R., Ell, P., et al. (2006). Cortical Serotonin 5-HT 2A Receptor Binding and Social Communication in Adults With Asperger's Syndrome: An in Vivo SPECT Study. *Am. J. Psychiatry* 163, 934–936.
- Naidu, A., James, I., Mukaetova-Ladinska, E., Mukatoeva-Ladinska, E., and Briel, R. (2006). Diagnosis of Asperger syndrome in a 66-year-old male presenting with depression. *Int. Psychogeriatr. IPA* 18, 171–173.
- Nakamura, K., Sekine, Y., Ouchi, Y., Tsujii, M., Yoshikawa, E., Futatsubashi, M., Tsuchiya, K.J., Sugihara, G., Iwata, Y., Suzuki, K., et al. (2010). Brain Serotonin and Dopamine Transporter Bindings in Adults With High-Functioning Autism. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 59–68.
- Naruse, H., Nagahata, M., Nakane, Y., Shirahashi, K., Takesada, M., and Yamazaki, K. (1982). A multi-center double-blind trial of pimozide (Orap), haloperidol and placebo in children with behavioral disorders, using crossover design. *Acta Paedopsychiatr.* 48, 173–184.
- Nelson, P.G., Kuddo, T., Song, E.Y., Dambrosia, J.M., Kohler, S., Satyanarayana, G., Vandunk, C., Grether, J.K., and Nelson, K.B. (2006). Selected neurotrophins, neuropeptides, and cytokines: developmental trajectory and concentrations in neonatal blood of children with autism or Down syndrome. *Int. J. Dev. Neurosci. Off. J. Int. Soc. Dev. Neurosci.* 24, 73–80.
- Ng, B., Au, M., Verhoeven, M., Johnston, L., and Perkins, C. (2003). The diagnosis of Asperger's syndrome in an adult presenting with an index episode of mania. *Gen. Hosp. Psychiatry* 25, 295–297.
- Nivoli, A.M.A., Pacchiarotti, I., Rosa, A.R., Popovic, D., Murru, A., Valenti, M., Bonnin, C.M., Grande, I., Sanchez-Moreno, J., Vieta, E., et al. (2011). Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *J. Affect. Disord.* 133, 443–449.
- Nosarti, C., Reichenberg, A., Murray, R.M., Cnattingius, S., Lambe, M.P., Yin, L., MacCabe, J., Rifkin, L., and Hultman, C.M. (2012). Preterm birth and psychiatric disorders in young adult life. *Arch. Gen. Psychiatry* 69, E1-8.
- Nunes, M.L., and Bruni, O. (2015). Insomnia in childhood and adolescence: clinical aspects, diagnosis, and therapeutic approach. *J. Pediatr. (Rio J.)* 91, S26–S35.
- Pacchiarotti, I., Bond, D.J., Baldessarini, R.J., Nolen, W.A., Grunze, H., Licht, R.W., Post, R.M., Berk, M., Goodwin, G.M., Sachs, G.S., et al. (2013). The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am. J. Psychiatry* 170, 1249–1262.
- Pandolfi, V., Magyar, C.I., and Dill, C.A. (2009). Confirmatory Factor Analysis of the Child Behavior Checklist 1.5-5 in a Sample of Children with Autism Spectrum Disorders. *J. Autism Dev. Disord.* 39, 986–995.

- Passarotti, A.M., and Pavuluri, M.N. (2011). Brain functional domains inform therapeutic interventions in attention-deficit/hyperactivity disorder and pediatric bipolar disorder. *Expert Rev. Neurother.* 11, 897–914.
- Perlman, S.B., Fournier, J.C., Bebko, G., Bertocci, M.A., Hinze, A.K., Bonar, L., Almeida, J.R.C., Versace, A., Schirda, C., Travis, M., et al. (2013). Emotional face processing in pediatric bipolar disorder: evidence for functional impairments in the fusiform gyrus. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 52, 1314–1325.e3.
- Perry, R., Campbell, M., Adams, P., Lynch, N., Spencer, E.K., Curren, E.L., and Overall, J.E. (1989). Long-term efficacy of haloperidol in autistic children: continuous versus discontinuous drug administration. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 28, 87–92.
- Persico, A.M., and Bourgeron, T. (2006). Searching for ways out of the autism maze: genetic, epigenetic and environmental clues. *Trends Neurosci.* 29, 349–358.
- Pine, D.S., Guyer, A.E., Goldwin, M., Towbin, K.A., and Leibenluft, E. (2008). Autism spectrum disorder scale scores in pediatric mood and anxiety disorders. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 47, 652–661.
- Politte, L.C., and McDougle, C.J. (2014). Atypical antipsychotics in the treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders. *Psychopharmacology (Berl.)* 231, 1023–1036.
- Posey, D.J., Aman, M.G., McCracken, J.T., Scahill, L., Tierney, E., Arnold, L.E., Vitiello, B., Chuang, S.Z., Davies, M., Ramadan, Y., et al. (2007). Positive effects of methylphenidate on inattention and hyperactivity in pervasive developmental disorders: an analysis of secondary measures. *Biol. Psychiatry* 61, 538–544.
- Raja, M., and Azzoni, A. (2008). Comorbidity of Asperger's syndrome and Bipolar disorder. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health CP EMH* 4, 26.
- Rao, U., and Chen, L.-A. (2009). Characteristics, correlates, and outcomes of childhood and adolescent depressive disorders. *Dialogues Clin. Neurosci.* 11, 45–62.
- Redcay, E., and Courchesne, E. (2005). When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports. *Biol. Psychiatry* 58, 1–9.
- Réus, G.Z., Fries, G.R., Stertz, L., Badawy, M., Passos, I.C., Barichello, T., Kapczinski, F., and Quevedo, J. (2015). The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders. *Neuroscience* 300, 141–154.
- Rosenberg, R.E., Kaufmann, W.E., Law, J.K., and Law, P.A. (2011). Parent Report of Community Psychiatric Comorbid Diagnoses in Autism Spectrum Disorders. *Autism Res. Treat.* 2011, e405849.
- Rouillon, F. (2008). Épidémiologie des troubles psychiatriques. *Ann. Méd.-Psychol. Rev. Psychiatr.* 166, 63–70.
- Rucklidge, J.J. (2006). Impact of ADHD on the neurocognitive functioning of adolescents with bipolar disorder. *Biol. Psychiatry* 60, 921–928.

- Rutter, M. (1970). Autistic children: infancy to adulthood. *Semin. Psychiatry* 2, 435–450.
- Salcedo, S., Gold, A.K., Sheikh, S., Marcus, P.H., Nierenberg, A.A., Deckersbach, T., and Sylvia, L.G. (2016). Empirically supported psychosocial interventions for bipolar disorder: Current state of the research. *J. Affect. Disord.* 201, 203–214.
- Sandin, S., Schendel, D., Magnusson, P., Hultman, C., Surén, P., Susser, E., Grønberg, T., Gissler, M., Gunnes, N., Gross, R., et al. (2016). Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Mol. Psychiatry* 21, 693–700.
- Schoeyen, H.K., Kessler, U., Andreassen, O.A., Auestad, B.H., Bergsholm, P., Malt, U.F., Morken, G., Oedegaard, K.J., and Vaaler, A. (2015). Treatment-resistant bipolar depression: a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy versus algorithm-based pharmacological treatment. *Am. J. Psychiatry* 172, 41–51.
- Selten, J.-P., Lundberg, M., Rai, D., and Magnusson, C. (2015). Risks for nonaffective psychotic disorder and bipolar disorder in young people with autism spectrum disorder: a population-based study. *JAMA Psychiatry* 72, 483–489.
- Seymour, K.E., Pescosolido, M.F., Reidy, B.L., Galvan, T., Kim, K.L., Young, M., and Dickstein, D.P. (2013). Emotional Face Identification in Youths With Primary Bipolar Disorder or Primary Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 52, 537–546.e3.
- Shaw, A.D., Tiwari, Y., Kaplan, W., Heath, A., Mitchell, P.B., Schofield, P.R., and Fullerton, J.M. (2014). Characterisation of genetic variation in ST8SIA2 and its interaction region in NCAM1 in patients with bipolar disorder. *PLoS One* 9, e92556.
- Singh, M.K., Ketter, T., and Chang, K.D. (2014). Distinguishing bipolar disorder from other psychiatric disorders in children. *Curr. Psychiatry Rep.* 16, 516.
- Skeppar, P., Thoor, R., Ågren, S., Isakson, A.-C., Skeppar, I., Persson, B.A., and Fitzgerald, M. (2013). Neurodevelopmental disorders with comorbid affective disorders sometimes produce psychiatric conditions traditionally diagnosed as schizophrenia. *ResearchGate* 10, 123–133.
- Skokauskas, N., and Frodl, T. (2015a). Overlap between autism spectrum disorder and bipolar affective disorder. *Psychopathology* 48, 209–216.
- Skokauskas, N., and Frodl, T. (2015b). Overlap between autism spectrum disorder and bipolar affective disorder. *Psychopathology* 48, 209–216.
- Skokauskas, N., and Gallagher, L. (2010). Psychosis, affective disorders and anxiety in autistic spectrum disorder: prevalence and nosological considerations. *Psychopathology* 43, 8–16.
- Sovner, R. (1989). The use of valproate in the treatment of mentally retarded persons with typical and atypical bipolar disorders. *J. Clin. Psychiatry* 50 *Suppl*, 40–43.

- Spencer, L., Lyketsos, C.G., Samstad, E., Dokey, A., Rostov, D., and Chisolm, M.S. (2011). A suicidal adult in crisis: an unexpected diagnosis of autism spectrum disorder. *Am. J. Psychiatry* 168, 890–892.
- Stahlberg, O., Soderstrom, H., Rastam, M., and Gillberg, C. (2004). Bipolar disorder, schizophrenia, and other psychotic disorders in adults with childhood onset AD/HD and/or autism spectrum disorders. *J. Neural Transm. Vienna Austria* 111, 891–902.
- van Steijn, D.J., Richards, J.S., Oerlemans, A.M., de Ruiter, S.W., van Aken, M.A.G., Franke, B., Buitelaar, J.K., and Rommelse, N.N.J. (2012). The co-occurrence of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in parents of children with ASD or ASD with ADHD. *J. Child Psychol. Psychiatry* 53, 954–963.
- Steingard, R., and Biederman, J. (1987). Lithium responsive manic-like symptoms in two individuals with autism and mental retardation. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 26, 932–935.
- Stigler, K.A., Diener, J.T., Kohn, A.E., Li, L., Erickson, C.A., Posey, D.J., and McDougle, C.J. (2009). Aripiprazole in pervasive developmental disorder not otherwise specified and Asperger's disorder: a 14-week, prospective, open-label study. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 19, 265–274.
- Sullivan, P.F., Magnusson, C., Reichenberg, A., Boman, M., Dalman, C., Davidson, M., Fruchter, E., Hultman, C.M., Lundberg, M., Långström, N., et al. (2012). Family history of schizophrenia and bipolar disorder as risk factors for autism. *Arch. Gen. Psychiatry* 69, 1099–1103.
- Szczepankiewicz, A. (2013). Evidence for single nucleotide polymorphisms and their association with bipolar disorder. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 9, 1573–1582.
- Tantam, D., and Girgis, S. (2009). Recognition and treatment of Asperger syndrome in the community. *Br. Med. Bull.* 89, 41–62.
- Todd, R.D. (1991). Fluoxetine in autism. *Am. J. Psychiatry* 148, 1089.
- Tourian, L., LeBoeuf, A., Breton, J.-J., Cohen, D., Gignac, M., Labelle, R., Guile, J.-M., and Renaud, J. (2015). Treatment Options for the Cardinal Symptoms of Disruptive Mood Dysregulation Disorder. *J. Can. Acad. Child Adolesc. Psychiatry J. Acad. Can. Psychiatr. Infant Adolesc.* 24, 41–54.
- Towbin, K., Axelson, D., Leibenluft, E., and Birmaher, B. (2013). Differentiating bipolar disorder-not otherwise specified and severe mood dysregulation. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 52, 466–481.
- Tsai, L.Y. (1999). Psychopharmacology in autism. *Psychosom. Med.* 61, 651–665.
- Udal, A.H., Oygarden, B., Egeland, J., Malt, U.F., and Groholt, B. (2012). Memory in early onset bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: similarities and differences. *J. Abnorm. Child Psychol.* 40, 1179–1192.

Veenstra-VanderWeele, J., Muller, C.L., Iwamoto, H., Sauer, J.E., Owens, W.A., Shah, C.R., Cohen, J., Mannangatti, P., Jessen, T., Thompson, B.J., et al. (2012). Autism gene variant causes hyperserotonemia, serotonin receptor hypersensitivity, social impairment and repetitive behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci.* *109*, 5469–5474.

Volkmar, F.R., Paul, R., Klin, A., and Cohen, D.J. (2005). *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders, Diagnosis, Development, Neurobiology, and Behavior* (John Wiley & Sons).

White, S.W., and Roberson-Nay, R. (2009). Anxiety, social deficits, and loneliness in youth with autism spectrum disorders. *J. Autism Dev. Disord.* *39*, 1006–1013.

Williams, G., King, J., Cunningham, M., Stephan, M., Kerr, B., and Hersh, J.H. (2001). Fetal valproate syndrome and autism: additional evidence of an association. *Dev. Med. Child Neurol.* *43*, 202–206.

Williams, K., Brignell, A., Randall, M., Silove, N., and Hazell, P. (2013). Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst. Rev.* CD004677.

Witwer, A.N., and Lecavalier, L. (2010). Validity of Comorbid Psychiatric Disorders in Youngsters with Autism Spectrum Disorders. *J. Dev. Phys. Disabil.* *22*, 367–380.

Wozniak, J., Biederman, J., Faraone, S.V., Frazier, J., Kim, J., Millstein, R., Gershon, J., Thornell, A., Cha, K., and Snyder, J.B. (1997). Mania in children with pervasive developmental disorder revisited. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* *36*, 1552-1559-1560.

Yatham, L.N., Kennedy, S.H., Parikh, S.V., Schaffer, A., Beaulieu, S., Alda, M., O'Donovan, C., Macqueen, G., McIntyre, R.S., Sharma, V., et al. (2013). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord.* *15*, 1–44.

Young, M.E., Galvan, T., Reidy, B.L., Pescosolido, M.F., Kim, K.L., Seymour, K., and Dickstein, D.P. (2013). Family Functioning Deficits in Bipolar Disorder and ADHD in Youth. *J. Affect. Disord.* *150*, 1096–1102.

RÉSUMÉ

Le trouble du spectre de l'autisme est un trouble neurodéveloppemental avec une expression clinique précoce. Le taux de comorbidité associé à ce trouble est très important, en particulier avec les troubles de l'humeur comme le trouble bipolaire. Ce dernier s'exprime en général durant l'adolescence avec des phases maniaques et/ou dépressives, et un risque suicidaire associé important. Les deux troubles partagent des facteurs de vulnérabilité communs au niveau génétique, environnemental et moléculaire. Leur héritabilité est très forte avec un overlap important au niveau de l'histoire familiale. Le repérage précoce de la comorbidité bipolaire dans l'histoire développementale des personnes avec un trouble du spectre de l'autisme met en perspective un double enjeu, à la fois clinique au vu de certaines particularités sémiologiques lorsque ces deux troubles sont associés, et thérapeutique au vu de l'absence de consensus dans le traitement du trouble bipolaire chez l'enfant, en particulier dans le cadre d'une personne avec un trouble du spectre de l'autisme. Au vu d'une prévalence plus importante de troubles de l'humeur chez les personnes autistes par rapport à la population générale, il convient de poursuivre les recherches encore insuffisantes dans ce domaine afin d'améliorer le pronostic et la qualité de vie des patients.

Mots-clés : Trouble du Spectre de l'Autisme ; Syndrome d'Asperger ; Trouble Envahissant du Développement ; Trouble Bipolaire ; Dépression ; Hypomanie/manie ; Comorbidité ; Traitement ; Diagnostic ; Epidémiologie ; Facteurs étiologiques.

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder is a neurodevelopmental disorder with early clinical expression. The rate of comorbidity associated with this disorder is very important, especially with mood disorders such as bipolar disorder. The latter is usually expressed during adolescence with manic and / or depressive phases, and a significant associated suicidal risk. Both disorders share common vulnerabilities at the genetic, environmental and molecular levels. Their heritability is very strong with an important overlap at the level of family history. The early identification of bipolar comorbidity in the developmental history of persons with autism spectrum disorder puts into perspective a dual challenge, both clinical in view of certain semiological features when these two disorders are associated, and therapeutic in given the lack of consensus in the treatment of bipolar disorder in children, especially in the context of a person with an autism spectrum disorder. In view of the greater prevalence of mood disorders in autistic people compared with the general population, further research in this area is needed to improve the prognosis and quality of life of patients.

Keywords: Autism Spectrum Disorder ; Asperger Syndrome ; Pervasive Developmental Disorder ; Bipolar Disorder ; Depression ; Hypomania/mania ; Comorbidity; Treatment ; Diagnostic ; Epidemiology ; Etiological factors.

Université de Bordeaux, UFR des Sciences Médicales, 146 rue Léo Saignat, 33000 Bordeaux.
Pôle Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Pr M. BOUVARD,
Centre Hospitalier Charles Perrens, 33076 Bordeaux, France.